

Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Almen praktiserende læger Relevante hospitalsafdelinger Lægemiddelkomitéer og Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika i primær- og sekundærsektoren under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	28. september 2016	Version: 1.1 Dok.nr: 259761 Offentliggjort: December 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund	4
5 Lægemidler	7
6 Metode	7
7 Effekt og bivirkninger	11
8 Adherence	19
9 Håndtering af lægemidlerne	19
10 Værdier og præferencer	19
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	21
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	25
13 Kriterier for igangsætning af behandling	26
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	31
15 Kriterier for skift af behandling	31
16 Kriterier for seponering af behandling	31
17 Algoritme	32
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	33
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	33
20 Referencer	34
21 Fagudvalgets sammensætning	38
22 Ændringslog	38
23 Bilagsoversigt	38
Bilag 1 - Søgestreng	39
Bilag 2 - Litteratur-flow	45
Bilag 3 - Resultater på effektmål	49
Bilag 4 - Brev fra Lungeforeningen	58

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

2 RADS anbefalinger

Diagnosen lungebetændelse stilles på kliniske symptomer og fund i form af hoste, opspyt, smerter i brystkassen, feber, åndenød m.m., suppleret med røntgenbillede af lungerne og blodprøver ved behov. Afgrænsning af behandlingskrævende bakterielle infektioner over for virusinfektioner og andre ikke-behandlingskrævende luftvejsinfektioner kan være vanskelig.

I almen praksis stilles diagnosen og indikationen for antibiotisk behandling overvejende på et klinisk grundlag, suppleret med få point-of-care blodprøver. På sygehus udføres flere undersøgelser for at sikre diagnosen, herunder røntgen af lungerne, blodprøver og mikrobiologisk udredning. Som udgangspunkt forudsættes det foruden de kliniske symptomer, at der på røntgenbilledet er nyttilkomne tegn på lungebetændelse.

Den bakteriologiske diagnose kendes ikke ved behandlingsstart og opnås ikke hos en stor del af patienter med lungebetændelse. Den anbefalede initiale antibiotikabehandling er således empirisk.

RADS anbefaler følgende udredning og behandling af patienter mistænkt for nedre luftvejsinfektion hhv. i almen praksis og på hospital:

Almen praksis:

Udredning af nedre luftvejsinfektion i almen praksis:

- Kan man ikke udelukke alvorlig nedre luftvejsinfektion, anbefales måling af CRP. Der er ikke evidens for at anbefale en specifik CRP-algoritme for behandlingsindikation. Men RADS anbefaler, at ved en CRP-værdi <50 mg/l hos i øvrigt raske mennesker i god almentilstand, kan man afvente mht. antibiotikabehandling.
- Det anbefales ikke rutinemæssigt at foretage mikrobiologisk diagnostik.
- Det anbefales ikke rutinemæssigt at foretage røntgen af lungerne, men det kan overvejes ved usikkerhed om diagnosen.

Behandling af nedre luftvejsinfektion i almen praksis:

Akut bronkitis: Ikke indikation for antibiotisk behandling

KOL-exacerbation: Amoxicillin 750 mg x 3 i 5 døgn

Nedre luftvejsinfektion:

Voksne: Penicillin V peroral, 1 MIE (660 mg) x 4 i 5 døgn

Børn: Penicillin V 0,02 MIE/kg (12,5 mg/kg) x 4 i 5 døgn

Hos patienter med penicillinallergi:

Voksne: Clarithromycin peroral, 500 mg x 2 i 5 døgn

Børn: Clarithromycin 7,5 mg/kg x 2 i 5 døgn

Hospital:

Udredning for lungebetændelse på hospital:

- Røntgen af lungerne
- Bloddyrkning til identifikation og resistensbestemmelse af bakterie
- Blodprøver i form af CRP, leukocytaltal og differentialtælling, Na, K, creatinin, karbamid, levertal, koagulationsstatus, hæmoglobin og arteriel syre-base status
- Ekspektorat/trakealsug til mikroskopi og dyrkning
- Ekspektorat/trakealsug til PCR for Legionella, Chlamydia og Mycoplasma ved moderat-svær og svær pneumoni eller ved atypisk forløb eller specifik mistanke
- Urinantigen-undersøgelse (LUT og/eller PUT) ved svær pneumoni, såfremt anden diagnostik ikke har været mulig
- Influenzatestning i sæson.

Behandling af lungebetændelse på hospital:

RADS anbefaler ved let til moderat-svær lungebetændelse at starte antibiotisk behandling intravenøst og skifte til peroral behandling efter senest 3 døgn. Dette såfremt tilstanden er bedret tilfredsstillende klinisk og paraklinisk, og der er normal mavetarmfunktion. Når svar på mikrobiologisk fund foreligger, rettes den antibiotiske behandling til.

Patienter med let lungebetændelse (CURB65 0-2):

- Penicillin G 1 MIE i.v. x 4 daglig i 5 døgn
- Ved penicillinallergi: clarithromycin 500 mg i.v. x 2 daglig
- Antibiotika i 5 døgn

Patienter med moderat-svær lungebetændelse (CURB65 3-5):

- Penicillin G 2 MIE i.v. x 4 daglig + clarithromycin 500 mg i.v. x 2 daglig
- Antibiotika i 7 døgn

Patienter med svær pneumoni (CURB65 3-5 og involvering af flere lapper på røntgen af lungerne eller hypoxi med O₂-saturation <92% eller sepsis med organdysfunktion):

- Piperacillin/tazobactam 4 g/ 0,5 g x 4 + clarithromycin 500 mg i.v. x 2 daglig
- Antibiotika i 7 døgn

3 Forkortelser

CAP	Community-acquired pneumonia/Samfundserhvervet pneumoni/lungebetændelse erhvervet uden for sygehus
cg	Clinical guideline
CRP	C-reaktivt protein
CRB65	Risikovurderingssystem (Confusion, Respirationsfrekvens, Blodtryk, Alder 65)
CURB65	Risikovurderingssystem (Confusion, Urea (carbamid), Respirationsfrekvens, Blodtryk, Alder 65)
DAE	Discontinuation due to Adverse Event/Bivirkningskrævende behandlingsophør
LRTI	Lower Respiratory Tract Infektion/Nedre Luftvejsinfektion
LUT	Legionella antigen i urin
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSI	Pneumonia Severity Index
PUT	Pneumokok antigen i urin
RCT	Randomized Controlled Trial/Randomiseret kliniske undersøgelse
SAE	Serious Adverse Event/Alvorlig utilsigtet hændelse

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Infektioner i de nedre luftveje er årsag til mange henvendelser i almen praksis, heraf hører virale infektioner til blandt de hyppigste årsager til luftvejsinfektioner. Patientgruppen i almen praksis er uselektet og præsenterer et bredt spektrum af sygdom, som spænder fra milde bronkitter og hoste, som spontant helbredes, til svære livstruende infektioner, der kræver akut indlæggelse og behandling.

Blandt de ikke-indlæggelseskrævende patienter med nedre luftvejsinfektion skal den praktiserende læge vurdere, om der er indikation for antibiotikabehandling. Kliniske undersøgelser og symptomer i almen praksis er sjældent tilstrækkelige til sikkert at kunne skelne mellem virale og bakterielle ætiologier for infektionen. Derfor er det typisk svært at afgøre, om antibiotika vil være gavnlige og ændre prognosen betydeligt for patienten, eller hvorvidt der vil være tale om overbehandling.

På hospitalerne hører lungebetændelserne til blandt de hyppigste infektiøse dødsårsager. *Streptococcus pneumoniae* regnes som værende den hyppigste bakterielle årsag, påvist i 15–40 % af tilfældene med lungebetændelse (1,2). Den næsthypigste bakterie, der forårsager alvorlig lungebetændelse er *Haemophilus influenzae* (1,3).

Fra internationale studier anføres multiresistente bakterier ofte som årsag til alvorlige forløb med betydelig behandlingssvigt. Dertil udgør lungetuberkulose ligeledes en stor sygdomsbyrde på globalt plan, men ikke i Danmark. Den danske overvågning udført ved *Danmap.org* har vist, at man i Danmark ikke skal frygte for høj resistensforekomst ved invasiv sygdom af *Streptococcus pneumoniae* (i blod og spinalvæske).

Fra blandt andet danske undersøgelser (3) vides det, at der sker en betydelig overdiagnostik af lungebetændelser (kun 1 ud af 4 patienter med diagnosen "pneumoni" fra almen praksis har reelt en lungebetændelse verificeret ved røntgen af thorax). Det er således ønskeligt at forbedre den diagnostiske sikkerhed ved nedre luftvejsinfektioner og pneumoni. Formålet er at kunne målrette antibiotikabehandling til de patienter, som kan forventes at have størst gavn af behandlingen. Det vil være dem med bakterielle lungebetændelser. Dermed vil man undgå antibiotikabehandling af de hyppigere forekommende virale nedre luftvejsinfektioner, hvor antibiotika kan give patienten bivirkninger, især i form af påvirkning af patientens sunde bakterieflora. Dertil kommer risiko for resistensudvikling og følgende negativ påvirkning for såvel patient som samfund.

En grundig anamnese og objektiv undersøgelse er grundlaget for enhver videre udredning og diagnostik.

Paraklinisk diagnostik af nedre luftvejsinfektioner i almen praksis inkluderer point-of-care biomarkører, f.eks. C-reaktivt protein (CRP) og hvide blodlegemer (leukocyt- og differentialtælling), som udføres med patienten i konsultationen, tager kun få minutter, og resultaterne kan indgå i den samlede vurdering af patienten, inden konsultationen afsluttes. Andre diagnostiske tiltag vil typisk have en tidsmæssig forsinkelse. Røntgen af thorax er ofte tilgængeligt samme dag, men kan kræve betydelig transporttid for patienten, mens svar på mikrobiologisk diagnostik tidligst er tilgængeligt dagen efter.

Ved indlæggelse på hospitalerne er diagnostik i form af røntgen af thorax og blodprøvetagning med måling af infektionstal, syre-base status og nyre/levertal samt bestemmelse af vitale parametre "guldstandard". Desuden kan der udføres mikrobiologisk diagnostik i form af dyrkning og molekylærbiologisk analyse af luftvejssekret (ekspektorat eller trachealsug) samt bloddyrkning og analyse af antigener i urinen og antistoffer i blodet.

Baggrundsnotatet beskriver vurdering og anbefalinger for henholdsvis diagnostik samt antibiotikavalg ved nedre luftvejsinfektion for såvel almen praksis som pneumoni i hospitalsregi.

Patienter, som RADS vejledningen ikke dækker, inkluderer*:

- KOL-exacerbation i hospitalsregi
- Tuberkulose
- Langvarige forløb og rejseeksposition
- Immunsupprimerede
- Patienter med lungefibrose
- Patienter med bronchiectasi
- Splenektomerede

* listen er ikke udtømmende

4.2 Patientgrundlag

Alle mennesker får fra tid til anden en infektion i luftvejene, og det er én af de hyppigste årsager til lægekontakt. Heldigvis er de fleste luftvejsinfektioner milde og kræver ingen behandling, men i andre tilfælde kan disse udvikle sig til f.eks. en lungebetændelse, som kræver antibiotika. Det vides ikke med sikkerhed, hvor mange patienter, som vurderes og håndteres i almen praksis, men i Danmark blev der i 2014 jf. www.statistikbanken.dk indlagt knap 41.000 personer på hospital med lungebetændelse. Der døde i 2014 ca. 1.600 af lungebetændelse, særligt ældre over 70 år.

Baggrundsnotatet vedrører udelukkende empirisk antibiotisk behandling af børn og voksne med nedre luftvejsinfektion (lower respiratory tract infections, LRTI) i almen praksis, inklusiv patienter med KOL-exacerbation samt voksne patienter indlagt på hospitalet med pneumoni/lungebetændelse erhvervet udenfor hospitalet med nyttilkommet infiltrat på røntgen af thorax.

Da ætiologien til lungebetændelse udgøres af talrige forskellige bakterier og virus, og patienter spænder bredt fra raske unge til multisyge ældre, ligger en udtømmende behandlingsvejledning uden for dette kommissorium. Ifald der foreligger kendt eller mistænkt specifik ætiologi eller anden relevant behandlingsindikation, herunder specielle patientgrupper, bør behandling vælges, så den er dækkende herfor.

4.2.1. Nedre luftvejsinfektion

Definitionen på nedre luftvejsinfektion (LRTI) i almen praksis inkluderer såvel pneumoni (lungebetændelse), kronisk obstruktiv lungesygdom med exacerbation (KOL-exacerbation) som akut bronkitis, da det klinisk er svært at skelne imellem disse tilstande. Med hensyn til indlagte patienter har RADS valgt at fokusere på de samfundserhvervede pneumonier (CAP) med nyttilkommet lungeinfiltrat på røntgen af thorax.

De kliniske symptomer skal som minimum være:

1. symptomer fra nedre luftveje: hoste, øget og/eller purulent ekspektoration, åndenød, thoraxmerter
2. tegn på systemisk sygdom: almen påvirkning eller temp. >38 C

4.2.2. Lungebetændelse

Vurdering af sværhedsgraden af lungeinfektionen er vigtig mht. i hvilket regi, patienten skal behandles, og hvilken behandling, der skal gives. Adskillige prognostiske faktorer er associeret med øget mortalitet for patienter med pneumoni, men ingen enkelt faktor kan forudsige dødelighed. Ved at kombinere forskellige risikofaktorer er der udviklet forskellige prognostiske modeller, som kan bruges til at give et estimat for mortalitetsrisikoen.

Et simpelt klinisk scoringssystem til brug i almen praksis er CRB65. CRB65 baserer sig på konfusion, respirationsfrekvensen og blodtryk samt alder ≥ 65 år. Dette kan benyttes til at støtte beslutningstagning om behandlingssted, såfremt man sidder i praksis.

For hver af de i skemaet anførte variable gives 0 (ikke til stede) eller 1 point (til stede):

CRB-65 score - Klinisk observation	Points
Confusion	1
Respirationsfrekvens $>30/\text{min}$	1
Blodtryk (diastolisk <60 eller systolisk <90 mmHg)	1
Alder ≥ 65 år	1

Vejledende tolkning mht. behandlingssted:

- CRB-65 score på 0-1: Almen praksis
- CRB-65 score på 2-4: Indlæggelse

Mortalitet ved samfundserhvervet pneumoni i forhold til CRB-65 score:

CRB-65 score	Mortalitet (%)	
	Tidligere internationale studier	Swedish pneumonia register 2010 (N=4353)
0	0-3	0,27
1	0-14	2,9
2	7-22	7,6
3-4	17-55	22

Ref.: Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults – Swedish Society of Infectious Diseases 2012. Scand J Infect Dis 2012. Spindler et al.

Alle patienter bør risikovurderes ved indlæggelsen. Denne vurdering har betydning for valg af observationsniveau, diagnostiske undersøgelser og initial behandling.

Der findes flere scoringssystemer til stratificering af risiko for død hos patienter indlagt med pneumoni. Scoringssystemerne kan desuden bruges til at vurdere, om patienterne kan behandles ambulant. Her skal Pneumonia Severity Index (PSI) og CURB65 nævnes.

PSI inddrager mange parametre, herunder både klinisk tilstand, komorbiditet og blodprøver. PSI-score inddeles i fem risikoklasser. Patienter med PSI-score på I-III har lav risiko for død (op til 0,9 %) og kan som hovedregel behandles ambulant, mens patienter med PSI-score på IV-V har risiko for død på 9,3-27 % og bør behandles under indlæggelse.

CURB65 er et mere enkelt stratificeringssystem, hvor CRB65-klassifikationen, som beskrevet ovenfor, suppleres med måling af urea/karbamid (CURB65). P-karbamid >7 mmol/l giver ét point. Dvs. CURB65-score kan variere fra 0-5.

RADS har valgt at bruge CURB65-score til risikostratificering af indlagte patienter. En vurdering af sværhedsgraden af en pneumoni støttes således af objektive kriterier som CURB65-score, graden af radiologiske forandringer, patientens evne til at ilte blodet samt anden organpåvirkning og vil desuden bero på den behandlende læges kliniske skøn.

RADS har valgt følgende graduering for inddeling i pneumoni:

- Let pneumoni: CURB65 på 0-2.
- Moderat svær pneumoni: CURB65 3-5, respiratorisk stabil og kun med behov for tør nasalt og kun involvering af én lungelap.

RADS Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital

- Svær pneumoni: CURB65 3-5 og involvering af flere lapper på røntgen af thorax eller svær hypoxi med O₂-saturation <92 % / PO₂ <8,0 kPa, eller kriterierne for svær sepsis er opfyldt.

4.2.3. KOL-exacerbation

En KOL-exacerbation er defineret som en akut forværring af patientens daglige symptomer, som er større end den daglige variation og leder til en ændring i behandlingen. De allerfleste studier fra almen praksis er lavet på patienter med tilgrundliggende mild til moderat KOL (FEV₁ >50 % af forventet). Vurdering af sværhedsgraden af en KOL-exacerbation er angivet af Anthonisen (4), ERS/ESCMID guidelines (5) og DSAM-vejledningen (6), som angiver følgende tre symptomkriterier: øget dyspnø, øget ekspektorat og øget purulens af ekspektorat.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende antibiotikagrupper i Danmark:

J01AA	tetracykliner
J01C	beta-lactam antibiotika/penicilliner
J01D	cefalosporiner
J01FA	makrolider
J01M	quinoloner

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1. Kliniske spørgsmål

RADS har inddelt de kliniske spørgsmål i følgende fire kategorier:

- Diagnostik i almen praksis
- Diagnostik på hospital
- Antibiotikavalg i almen praksis
- Antibiotikavalg på hospital

6.1.a. Diagnostik i almen praksis

DA1) Bør der i almen praksis foretages CRP-måling forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion?

DA2) Bør der i almen praksis foretages mikrobiologisk diagnose forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion?

DA3) Bør der i almen praksis foretages røntgen forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion?

DA4) Bør der i almen praksis foretages leukocytmåling forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion?

6.1.b. Diagnostik på hospital

DH1) Bør man på hospitalet foretage mikrobiologisk undersøgelse af ekspektorat og/eller trakealsug ved kliniske tegn på pneumoni hos voksne?

RADS Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital

DH2) Bør man på hospitalet foretage bloddyrkning ved kliniske tegn på pneumoni hos voksne?

DH3) Bør man på hospitalet foretage test af Legionella antigen i urin (LUT) ved kliniske tegn på pneumoni hos voksne?

DH4) Bør man på hospitalet foretage test af pneumokokantigen i urin (PUT) ved kliniske tegn på pneumoni hos voksne?

DH5) Bør der foretages diagnostik i form af PCR af ekspektorat (sputum) hos voksne indlagt med kliniske tegn på pneumoni (CAP)?

6.1.c. Antibiotikavalg i almen praksis

AA1) Bør der gives antibiotika til behandling af voksne og børn ved kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion i almen praksis?

AA2) Bør penicillin i tabletform være 1. valg til behandling af børn og voksne med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion i almen praksis?

AA3) Hvilket makrolid bør voksne og børn med penicillinallergi og kliniske tegn på nedre luftvejsinfektioner behandles med i almen praksis?

AA4) Er det bedre at behandle med antibiotika i lang tid (mere end 6 dage) fremfor i kort tid (op til 6 dage) hos børn og voksne med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion?

6.1.d. Antibiotikavalg på hospitalet

AH1) Bør penicillin være 1. valg til behandling af voksne indlagt med røntgenverificeret samfundserhvervet pneumoni (CAP)?

AH2) Bør voksne indlagt med røntgenverificeret samfundserhvervet pneumoni (CAP) og penicillinallergi behandles med makrolid eller cefalosporin?

AH3) Bør der institueres intravenøs antibiotika til behandling af voksne indlagt med røntgenverificeret samfundserhvervet pneumoni (CAP)?

AH4) Hvornår bør der skiftes til peroral antibiotika hos voksne indlagt med røntgenverificeret samfundserhvervet pneumoni (CAP) og i klinisk bedring?

AH5) Hvilke antibiotika bør voksne indlagt med svær pneumoni behandles med?

AH6) Er det bedre at behandle med antibiotika i lang tid frem for kort tid hos voksne indlagt med pneumoni?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

6.2.a Diagnostik i almen praksis

Population

Immunkompetente voksne og børn med klinisk mistanke om nedre luftvejsinfektion og nytilkomne symptomer fra nedre luftveje: Hoste, ekspektorat, åndenød, thoraxsmerter og/eller feber.

Interventioner

- I₁: Klinisk undersøgelse suppleret med CRP-måling uanset hvilken algoritme/cut-off værdi, der anvendes
- I₂: Klinisk undersøgelse suppleret med mikrobiologisk diagnose
- I₃: Klinisk undersøgelse suppleret med røntgen
- I₄: Klinisk undersøgelse suppleret med leukocytmåling uanset hvilken algoritme/cut-off værdi, der anvendes

Komparatorer

Klinisk undersøgelse

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O₁: Dødelighed inden for 28 dage (kritisk)
- O₂: Indlæggelse inden for 28 dage (kritisk)
- O₃: Antal genbesøg i almen praksis inden for 28 dage (vigtig)
- O₄: Antal antibiotika ordinationer inden for 1 måned (vigtig)
- O₅: Klinisk remission – patient vurderet indenfor 28 dage (kritisk)

6.2.b. Diagnostik på hospital

Population

Indlagte immunkompetente voksne med nytillkommet røntgenverificeret infiltrat og symptomer fra nedre luftveje: Hoste, ekspektorering, åndenød, thoraxsmerter og/eller feber.

Interventioner

- I₁: Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax suppleret med ekspektorat og/eller trakealsug
- I₂: Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax suppleret med bloddyrkning
- I₃: Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax suppleret med LUT
- I₄: Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax suppleret med PUT
- I₅: Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax suppleret med diagnostik i form af PCR af ekspektorat (sputum)

Komparatorer

Klinisk undersøgelse og røntgen af thorax

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- O₁: Dødelighed inden for 28 dage (kritisk)
- O₂: Varighed af indlæggelse - median (kritisk)
- O₃: Skift af antibiotika inden for 10 dage (kritisk)

6.2.c. Antibiotikavalg i almen praksis

Population

Immunkompetente voksne og børn med klinisk mistanke om nedre luftvejsinfektion og nytillkomne symptomer fra nedre luftveje: Hoste, ekspektorering, åndenød, thoraxsmerter og/eller feber.

Interventioner

- I₁: Antibiotisk behandling rettet mod hyppigste bakterielle agens
- I₂: (phenoxymethyl)penicillin rettet mod hyppigste bakterielle agens
- I₃: Alle makrolider
- I₄: Antibiotikakur i lang tid (mere end 6 dage)

Komparatorer

- C₁: Ingen antibiotisk behandling
- C₂: Anden antibiotisk behandling mod pneumokokker

RADS Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital

C₃: Alle makrolider

C₄: Antibiotikakur i kort tid (op til 6 dage)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

O₁: Dødelighed inden for 28 dage (kritisk)

O₂: Indlæggelse (kritisk)

O₃: Klinisk remission – patient vurderet inden for 28 dage (vigtig)

O₄: Antal genbesøg i almen praksis inden for 28 dage (vigtig)

O₅: Bivirkninger - SAE og DAE (vigtig)

6.2.d. Antibiotikavalg på hospitalet

Population

Indlagte immunkompetente voksne med nyttilkommet røntgenverificeret infiltrat og symptomer fra nedre luftveje: Hoste, ekspektorering, åndenød, thoraxsmerter og/eller feber.

Interventioner

I₁: Intervention (benzyl)penicillin rettet mod hyppigste bakterielle agens

I₂: Alle makrolider

I₃: Intravenøs antibiotisk behandling af pneumoni

I₄: Tablet (peroral) antibiotisk behandling af pneumoni

I₅: Alle antibiotika

I₆: Antibiotikakur på 10 dage

Komparatorer

C₁: Anden antibiotisk behandling mod hyppigste bakterielle agens

C₂: Alle cefalosporiner

C₃: Tablet (peroral) antibiotisk behandling af pneumoni

C₄: Uændret intravenøs behandling

C₅: Alle antibiotika

C₆: Antibiotikakur på 5 dage eller kortere

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

O₁: Dødelighed inden for 28 dage (kritisk)

O₂: Varighed af indlæggelse - median (kritisk)

O₃: Skift af antibiotika inden for 10 dage (kritisk)

O₄: Bivirkninger (SAE eller DAE)

6.2.e. Rationaler for valg af effektmål

Både for populationerne i almen praksis og i hospitalsregi er valget af effektmål baseret på vigtigheden af patientsikkerhed samt for hastigheden af helbredelse.

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

RADS har taget udgangspunkt i NICE Clinical Guideline 191 "Pneumonia – Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults" (cg 191), dateret 3. december 2014 (7) og anvendt dennes anbefalinger, hvor RADS vurderede, de var dækkende for de kliniske spørgsmål anført i afsnit 6.1.

For de kliniske spørgsmål, som ikke er belyst ved NICE, er der søgt efter randomiserede kliniske studier (RCT) i PubMed op til de seneste 30 år med datalock-point 31.12.2015. Hvor NICE er anvendt som reference til besvarelse af de kliniske spørgsmål, er der sket opdatering med litteratursøgning på klinisk randomiserede studier fra 17. marts 2014 til og med 31. december 2015. Desuden er der afsøgt for systematiske reviews. Der henvises til bilag 1 mht. anvendte søgestrengene og bilag 2 mht. litteratur-flow.

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende beskrives resultaterne fra NICE (7) og den identificerede litteratur fra randomiserede studier af antibiotika samt systematiske reviews i form af Cochrane af de vurderede interventioner identificeret ved søgning, jf. afsnit 6.

Antibiotika – almen praksis

AA1) Rationalet bag det kliniske spørgsmål er at undersøge, om der sammenlignet med placebo er en gavnlig effekt af antibiotikabehandling ved klinisk mistanke om nedre luftvejsinfektion, eller om dette modsvares uhensigtsmæssigt af bivirkninger.

Ingen RCT eller metaanalyse fandtes for den sammensatte patientpopulation (defineret jf. afsnit 4.2), men separat søgning på hver af de underliggende præcise sygdomsenheder gav relevante resultater.

Akut bronkitis:

Konklusionen i to RCT studier (8)(9) var, at der var øgede bivirkninger, især af gastrointestinal art med NNH, på hhv. 12 og 21 i behandling med antibiotika overfor placebo. Der var øget antal genbesøg ved placebobehandling i forhold til antibiotikabehandling (amoxicillin) med et NNT=30, men der var ikke signifikant forskel i sygdomsvarighed i de to grupper. Se bilag 3.

Resultatet fra et Cochrane review (10,11) med 5.099 patienter i 17 RTCer var, at antibiotika-behandlede havde ½ dags kortere hostevarighed, og at en større patientandel blev vurderet i klinisk bedring efter 7 dage (NNT=25), men at flere fik bivirkninger (NNH=24). Reviewet konkluderede, at der fandtes sparsom evidens af antibiotika til akut bronkitis, men at der mangler afklarende behandlingsstudier for akut bronkitis hos ældre, skrøbelige patienter og hos patienter med multimorbiditet.

KOL-exacerbation:

Blandt 16 RCTer, der indgik i et Cochrane-review fra 2012 (12), omhandlede 7 RCT almen praksis, og reviewet fandt med en lav evidens en signifikant lavere andel af behandlingssvigt, vurderet på vedvarende eller forværrede symptomer op til 4 uger efter (20 % versus 27 %, NNT=13) sammenlignet med placebo. Denne effekt var mindre og ikke statistisk signifikant ved studier med de nuværende tilgængelige antibiotika. Studiet fandt ved antibiotikabehandling en højere grad af bivirkninger (4,5 % versus 1,8 %; NNH=37), som var domineret af diarrésygdom. Der forelå ingen resultater for effektmålene mortalitet, indlæggelsesbehov eller genbesøg i almen praksis.

Pneumoni:

RADS fandt ingen RCT eller metaanalyser, der omhandlede placebo versus antibiotika ved mistænkt pneumoni i almen praksis.

Delkonklusion AA1:

Ved ukompliceret akut bronkit hos i øvrigt raske personer er der god evidens for ikke at behandle med antibiotika. Effekten vurderes i bedste fald marginal målt på sygdomsvarighed eller symptomreduktion og opvejer ikke risiko for bivirkninger ved antibiotikabehandling.

Ved KOL-exacerbation gav antibiotika en mindre reduktion i behandlingssvigt op til 4 uger efter (7 % absolut, NNT=13), men hyppigere bivirkninger (3 % absolut, NNH=37).

Ved mistænkt pneumoni i almen praksis fandt RADS ikke studier, der belyser effekten af antibiotisk behandling,

AA2) Rationalet bag det kliniske spørgsmål er at undersøge, om peroral penicillin giver større gavnlig effekt og færre bivirkninger hos patienter med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion

end andre relevante antibiotikavalg (aminopenicillin, doxycyklin, makrolider, levo- eller moxifloxacin).

Et Cochrane-review fra 2014 omhandlende antibiotika ved pneumoni hos unge og voksne (13) inkluderede 11 RCTer og fandt ingen evidens for at kunne anbefale ét antibiotikum fremfor et andet. Ingen af de 11 studier inkluderede penicillinbehandling. De omfattede brugen af amoxicillin, erythromycin, azithromycin, klarithromycin, telithromycin, cethromycin, nemonoxacin, solithromycin eller levofloxacin.

NICE fandt ikke randomiserede kliniske undersøgelser, som omhandlede peroral penicillin i almen praksis.

KOL-exacerbation:

I et Cochrane-review (12) fandt man ikke en effekt af aktuelt tilgængelige antibiotika i almen praksis ved let til moderat sværhedsgrad af KOL-exacerbation, og reviewet kunne ikke angive et antibiotikum med større effekt end andre antibiotika. Andre antibiotika-sammenlignende RCTer fandt heller ikke forskelle i effekt (14)(15).

Delkonklusion AA2:

Der foreligger ingen RCT-studier, der undersøger, om peroral penicillin giver større gavnlig effekt og færre bivirkninger hos patienter med klinisk pneumoni eller KOL-exacerbationer i almen praksis end andre antibiotikavalg.

Tilsvarende fandt RADS ikke evidens for, at ét antibiotikum var bedre vurderet på de valgte effektmål end et andet. RADS fandt i lighed med NICE, at der mangler studier for penicillin som 1. valg fremfor anden antibiotika i almen praksis.

AA3) Spørgsmålet er stillet med henblik på at undersøge, om én type makrolid giver større gavnlig effekt af og færre bivirkninger end andre typer makrolid ved kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion i almen praksis.

Et Cochrane-review (13) inkluderede 11 RTCer og konkluderede, at evidensen var for sparsom til at kunne angive en anbefaling mht. valg af antibiotika ved samfundserhvervet pneumoni hos ikke-indlagte patienter. Fire af de 11 RTCer omhandlede makrolider registreret i Danmark (erythromycin, azithromycin, clarithromycin). De fandt ligeværdig klinisk effekt ved sammenligning af azithromycin med clarithromycin og ved sammenligning mellem clarithromycin og erythromycin. Dog havde erythromycin flere bivirkninger.

NICE (7) konkluderede, at der ikke var forskel i klinisk effekt ved tre RCTer med azithromycin versus erythromycin/clarithromycin eller ved en RCT med erythromycin versus doxycyklin; alle studier var af lav kvalitet.

Der var ikke evidens for forskelle i mortalitet, helbredelse ved afsluttet behandling henholdsvis ved follow-up eller bivirkninger, fraset øget hyppighed af diarré ved erythromycin, mellem de forskellige makrolider i studierne fra NICE eller metaanalyser. Effektmålene indlæggelsesbehov eller genbesøg i almen praksis var ikke anført.

Delkonklusion AA3:

Der er ikke fundet evidens for at udpege ét makrolid som mere effektivt end andre makrolider. Dog havde erythromycin flere bivirkninger.

AA4) Det har ikke været muligt at identificere studier, hvor en kortvarig (op til 6 dage) antibiotikakur sammenlignes med længere behandling ved kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion hos voksne i almen praksis.

NICE (7) anbefaler, at antibiotikabehandlingen begrænses til 5 dage ved et initialt godt og hurtigt klinisk respons ved let sværhedsgrad af pneumoni.

For børn under seks år med let pneumoni fandt et Cochrane-review fra 2008 (16) samt to studier (17,18), som også indgår i det systematiske review af Dimopoulos fra 2008 (19), en ligeværdig effekt hos ellers raske børn ved 3 dages sammenlignet med 5 dages amoxicillinbehandling.

Dog påvises 3 dages højdosis amoxicillinbehandling i senere studier at være inferiort til længere tids behandling, hvor 5 eller 10 dages amoxicillinbehandling var ligeværdigt (20)(21).

Delkonklusion AA4:

Der blev ikke identificeret RCT'er, som sammenlignede kort og lang varighed af antibiotikabehandling hos voksne patienter i almen praksis med kliniske tegn på pneumoni. Med udgangspunkt i NICE vurderer RADS, at antibiotikabehandling kan begrænses til 5 dage hos voksne. Børn under seks år med let pneumoni kan behandles med 5 dages antibiotika ved initialt hurtigt klinisk respons. Med hensyn til børn 6-15 år mangler der evidens.

Antibiotika – hospital

AH 1) Under forudsætning af, at pneumokokker er hyppigste anledning til indlæggelse med samfundserhvervet pneumoni, har RADS undersøgt rationale for at vælge penicillin som 1. valgs behandling. Bohte et al (22) inkluderede i et åbent randomiseret multicenterstudie indlagte patienter med let CAP, mistænkt for pneumokokpneumoni, til behandling med oral azithromycin eller intravenøs benzylpenicillin. Patienter med svær pneumoni med behov for intravenøs antibiotika eller alder over 75 år blev ekskluderet. I alt 64 patienter blev inkluderet, hvoraf 35 patienter blev randomiseret til behandling med azithromycin og 29 til benzylpenicillin.

Der foreligger ikke oplysninger om mortalitet eller længden af indlæggelsen.

Der var flere i penicillingruppen (10/29, 34 %) end i azithromycingruppen (6/35, 17 %), der fik ændret antibiotisk behandling. Der var signifikant flere i azithromycingruppen (7/35, 20 %) end i penicillingruppen (0/29), der havde bivirkninger.

Der var ingen signifikant klinisk eller radiologisk forskel i respons i azithromycingruppen sammenlignet med benzylpenicillingruppen opgjort på dag 21 efter udskrivelsen. Klinisk succes blev defineret som svind af alle symptomer og kliniske fund, samt at der ikke blev foretaget behandlingsskift. Se bilag 3.

NICE cp 191 (7) review spørgsmål nr. 8 (10.4). Der er fundet samme studie som ovenfor anført, men ikke yderligere studier, der omhandler monoterapi med penicillin over for anden monoterapi.

Delkonklusion AH1:

Der foreligger meget lav evidens for, at patienter indlagt med let pneumoni og formodet pneumokokinfektion bør behandles med penicillin frem for et andet antibiotikum.

I NICE (7) fandtes ved sammenligning med monoterapibehandling af antibiotikum fra én klasse sammenlignet med monoterapi fra en anden klasse ved behandling af let CAP ikke overbevisende evidens for at fremhæve brugen af én gruppe af antibiotika over en anden.

I UK er amoxicillin vanlig standardbehandling ved let pneumoni. I NICE cp 191 (7) valgte man at bibeholde anbefalingen af amoxicillin som 1. valg før makrolid og tetracyclin som 2. valg. Dette bl.a. på baggrund af bekymringen for stigende makrolidresistens.

I Danmark har vi ingen betydende problemer i forhold til penicillinresistensproblemer hos pneumokokker. Penicillin er smalspektret og har en gunstig bivirkningsprofil, herunder

økologisk. Ved intravenøs anvendelse er der også effekt på ampicillinfølsomme *Haemophilus influenzae*, som anses som den næsthyppigste bakterielle årsag til pneumoni i Skandinavien.

AH 2) Da makrolid eller cefalosporin er de hyppigst anbefalede 1. valgs præparater ved indlagte patienter med CAP og penicillinallergi, har RADS ønsket at undersøge hvilket af disse, det er evidensbaseret at anbefale.

I NICE (7) foreligger ingen studier, der sammenligner makrolidbehandling med cefalosporin-behandling. Ved efterfølgende søgninger er der ikke fundet yderligere studier, der belyser dette spørgsmål.

Delkonklusion AH2:

Der er ikke fundet evidens for, hvorvidt det er bedst at behandle med makrolid eller cefalosporin hos patienter med indlæggelseskrævende CAP og penicillinallergi.

AH3) Dette kliniske spørgsmål har RADS stillet med henblik på at finde evidens for, om der bør ske intravenøs administration af antibiotika hos voksne indlagt med røntgenverificeret CAP.

Fredlund et al 1987 (23) gennemførte et åbent randomiseret studie, hvor patienter med CAP blev randomiseret til peroral phenoxymethylpenicillin i høj dosis (2 g hver 8. time) eller intravenøs benzylpenicillin (3 g hver 8. time). Ved normalisering af temperatur gjaldt for begge grupper, at de overgik til peroral behandling med phenoxymethylpenicillin (1 g hver 8.time). Patienter med svær respiratorisk påvirkning og patienter med diarré/opkast blev ekskluderet. Henholdsvis 24 af 33 patienter i den peroralt behandlede gruppe og 26 af 36 patienter i den intravenøst behandlede gruppe gennemførte behandling i 10 dage. Mortaliteten var på 11 % i den intravenøst behandlede gruppe inden for 1 måneds opfølgingsperiode mod 6 % i peroralt behandlede. Man fandt i de to grupper ingen signifikant forskel i behandlingsresultat, hvad angår varighed af indlæggelse eller antibiotikaskift. Der er ikke redegjort for bivirkninger.

Kalbermatter et al 2000 (24) gennemførte et randomiseret studie af indlæggelseskrævende patienter med CAP. I alt 84 patienter blev inkluderet, 28 i hver af tre grupper, der fik henholdsvis amoxicillin med clavulansyre intravenøst, ceftriaxone intravenøst eller levofloxacin peroralt i 7-10 dage. Der var 2 ud af 28 patienter i amoxicillin-clavulansyregruppen, 2 ud af 28 patienter i ceftriaxongruppen og 1 ud af 28 patienter i levofloxacingruppen, der fik ændret deres antibiotiske behandling. Der blev ikke beskrevet dødsfald i nogen af grupperne. Der blev ikke observeret bivirkninger i nogen af grupperne. Indlæggelsesvarighed ikke undersøgt.

Der var ingen signifikant forskel i "favorable outcome", som var hhv. 89 %, 89 % og 93 %.

Delkonklusion AH3:

Der findes ikke kliniske studier til at konkludere, hvorvidt der bør ordineres intravenøs behandling frem for peroral behandling ved indlæggelseskrævende pneumoni hos patienter uden påvirket gastrointestinal funktion.

AH4) Spørgsmålet er stillet med henblik på at vurdere, hvornår der hos voksne indlagte med CAP bør skiftes fra intravenøs til peroral behandling.

Oosterheert 2006 (25) gennemførte et åbent multicenter randomiseret klinisk studie af patienter indlagt med svær CAP (PSI IV-V, men uden behov for intensiv terapi. Interventionsgruppen blev efter 3 dages intravenøs behandling skiftet til peroral behandling til samlet 10 dages behandling, såfremt klinisk stabil (respirationsfrekvens <25, O₂-saturation 90%/pO₂ >55 mmHg, hæmodynamisk stabil, >1 grads temperaturfald ved feber, ikke cerebralt påvirkede og i stand til at tage peroral medicin). Kontrolgruppen fik 7 døgns intravenøs behandling. 152 patienter blev randomiseret til interventionsgruppen og 150 til

kontrolgruppen. Henholdsvis 132 og 133 startede i den behandling, som de var allokeret til og indgik i den videre analyse.

I alt 108 af 132 (81 %) i interventionsgruppen blev skiftet til peroral behandling efter 3 dages intravenøs behandling. 102 (94 %) af disse fik amoxicillin med clavulansyre.

Der var ikke forskel i dødeligheden i de to grupper.

Den mediane varighed af indlæggelsen var signifikant længere for gruppen, der blev behandlet intravenøst.

Der er ikke gjort rede for antibiotikaskift eller bivirkninger.

Der beskrives "Clinical cure" på 83 % i interventionsarmen og 85 % i kontrolarmen, som ikke var statistisk signifikant forskellig.

I et RCT ved Kohno 2013 Japan (26) blev patienter med let til moderat CAP og behov for indlæggelse til intravenøs antibiotisk behandling (sulbactam/ampicillin) randomiseret til to grupper. Den ene til fortsat intravenøs behandling (kontrolgruppen), den anden til peroral behandling med garenoxacin (interventionsgruppen), begge i 4 dage, hvis de opfyldte inklusionskriterier efter 3 døgn intravenøs behandling (bedring i respiratoriske symptomer, CRP <15 mg/dl, i stand til at indtage peroral medicin, tp. ≤38,0). I alt 128 patienter blev inkluderet til den initiale antibiotiske behandling, hvoraf 108 patienter opfyldte kriterier for behandlingsskift efter 3 døgn intravenøs behandling. Tre patienter udgik pga. bivirkninger eller randomiseringsfejl. I alt 54 patienter blev randomiseret til peroral behandling og 51 patienter til fortsat intravenøs behandling.

Der er ikke redegjort for mortalitet, indlæggelsesvarighed eller behov for ændring af antibiotika. Der blev registreret bivirkninger hos 8 ud af 54 i interventionsgruppen og 7 ud af 51 i kontrolgruppen.

Der var klinisk helbredelse hos 39 af de 54 (72,2 %) i interventionsgruppen og 41 af de 51 (80,4 %) i kontrolgruppen. Forskellen var ikke signifikant.

I et prospektivt randomiseret, åbent studie af Flamaing 2008 (27) på ældre patienter (≥70 år) indlagt med samfundserhvervet nedre luftvejsinfektion indgik både patienter med pneumoni med røntgenverificeret lungeinfiltrat (83 patienter (58,4 %)) og patienter uden infiltrat på røntgen (59 patienter (41,6 %)).

Patienterne blev randomiseret ved indlæggelsen 1:1 til behandling med cefuroxim 750 mg intravenøst x 3 daglig i 10 dage (kontrolgruppe) versus cefuroxim 750 mg intravenøst x 3 i 3 dage, efterfulgt af cefuroxime-axetil peroralt 500 mg x 2 i 7 dage (interventionsgruppe), såfremt den kliniske tilstand var i bedring. Den kliniske tilstand blev vurderet på symptomer, svind af feber og/eller paraklinik (fald i CRP).

Der indgik 71 patienter i hver af grupperne, heraf 38/71 (53,5 %) med infiltrat på røntgen af thorax i interventionsgruppen og 45/71 (63,3 %) med infiltrat på røntgen af thorax i kontrolgruppen, forskellen var ikke signifikant ($p=0,307$). På 3. dagen var der ikke signifikant forskel imellem de to grupper mht. opfyldelse af kriterier for skift til peroral behandling. 66 af 71 (93 %) af patienterne i interventionsgruppen blev skiftet til peroral behandling.

Man fandt ikke signifikant forskel i mortalitet eller indlæggelsesvarighed i de to grupper.

Der er ikke gjort rede for bivirkninger.

Data er ikke separeret for patienter med hhv. med eller uden lungeinfiltrat.

Delkonklusion AH4:

Der kunne ikke påvises forskel på dødelighed hos indlagte patienter med let til svær CAP ved skift til peroral antibiotisk behandling efter 3 døgn intravenøs behandling, såfremt patienterne opfyldte et sæt af kliniske og parakliniske kriterier på, at tilstanden var stabil og i bedring ved skiftet. Oosterheert-studiet kunne vise signifikant kortere indlæggelsestid i gruppen, der blev skiftet til peroral behandling, mens Flamaing ikke påviste en forskel.

AH5) Ved indlagte patienter med moderat til svær CAP er klinisk praksis, at den empiriske behandling skal være bredt dækkende bakteriologisk, herunder dækkende for specielt *Legionella*, men også *Chlamydomphila* og *Mycoplasma*.

Behandlingen kan bestå af monoterapi, typisk et quinolon med virkning på pneumokokker (respiratorisk quinolon), eller 2-stofsbehandling, som kan være beta-lactam (penicillin eller cefalosporin) kombineret med enten quinolon eller makrolid.

I et åbent multicenter non-inferiority RCT undersøgte man beta-lactam monoterapi overfor beta-lactam+makrolid hos patienter indlagt med moderat svær CAP (28). Patienter blev systematisk undersøgt for *Legionella pneumophila*-infektion, og ved positivt fund i monoterapiarmen blev makrolid tillagt. I alt 580 patienter indgik i studiet.

Der var ikke signifikant forskel i de to grupper mht. mortalitet, indlæggelsesvarighed, ændring i antibiotisk behandling eller bivirkninger.

Patienter inficeret med atypisk ætiologi i monoterapiarmen var signifikant længere tid om at opnå klinisk bedring, men der var ikke øget dødelighed i denne arm. Dog må bemærkes, at man specifikt undersøgte patienter i denne arm for *Legionella*-infektion og iværksatte behandling herfor ved positivt fund. Patienter med PSI grad IV havde forsinket klinisk stabilitet ved monoterapi (ikke signifikant).

Et cluster-randomiseret crossover forsøg af Postma (29) med behandlingsstrategier, der løb over 4 måneders perioder af patienter indlagt med CAP, testede man non-inferiority af monoterapi med beta-lactam (BL) overfor beta-lactam+makrolid (BLM) overfor fluoroquinolone (FQL) i forhold til effektmål i form af 90 dages mortalitet. BL kunne være amoxicillin, amoxicillin+clavulansyre eller 3. generations cefalosporin. Penicillin var ikke tilladt som empirisk BL monoterapi.

I alt 656 patienter blev inkluderet i BL-behandlingsperioden, 739 i BLM-behandlingsperioden og 888 i FQL-behandlingsperioden.

Sværhedsgraden af CAP var målt på CURB-65: 1 (interquartilinterval 1-2), og

PSI: 84.6-85.4 (+/- 27.8-29.0) i de tre grupper.

Der var ikke signifikant forskel i 90 dages mortalitet. Sekundært effektmål var median varighed af hospitalsindlæggelse, som var 6 dage for alle strategier.

Skift af den antibiotiske behandling var 142/656 (21,6 %) i BL-gruppen, heraf 53/656 (8,1 %) pga. mistænkt atypisk pneumoni. I BLM-gruppen blev 112/739 (15,2 %) ændret i antibiotisk behandling og i FQL-gruppen 111/888 (12,5 %).

Man konkluderede, at hos patienter indlagt med CAP på ikke-intensiv afdeling var behandling med beta-lactam monoterapi non-inferior til behandling med beta-lactam+makrolid eller fluoroquinolon monoterapi vurderet på 90 dages mortalitet. Der var ikke forskel i indlæggelsesvarighed. Flere patienter i BL-gruppen fik ændret behandling, primært med begrundelse i mistænkt atypisk pneumoni, men dette havde ikke konsekvens på mortalitet eller indlæggelsesvarighed.

I en metaanalyse af Vardakas (30) på 23 RCTer blev behandling med respiratoriske quinoloner sammenlignet med behandling med beta-lactam (BL) eller makrolid eller beta-lactam+makrolider (BLM). Otte af studierne inkluderede kun patienter med svær eller moderat-svær CAP, seks forsøg inkluderede patienter med svær CAP, men størstedelen af de inkluderede patienter havde let-moderat svær CAP.

Man fandt, at der ikke var forskel i mortalitet mellem patienter, som fik fluoroquinoloner overfor anden antibiotika.

Der var relativ lav mortalitet i de individuelle studier, tydende på, at patienter inkluderet i disse forsøg ikke var i høj risiko for død/havde let CAP. Desuden var der for de fleste studier ikke data omkring mortalitet eller fokus på svær pneumoni. Dette begrænser muligheden for at drage konklusioner om effekten af behandlingen hos de sværest syge patienter.

I fire studier var anført median varighed af indlæggelse. Det anførtes, at ved behandling med quinoloner var indlæggelsesvarigheden 1-2 dage kortere. Bivirkningshyppigheden var signifikant lavere ved fluoroquinoloner.

Man fandt herudover, at fluoroquinoloner var associeret med højere behandlingssucces ved behandling for sværere former for CAP, men det afspejlede sig ikke i mortaliteten.

I et Cochrane-review fra 2012 af Eliakim-Raz et al (31) undersøgte man empirisk antibiotisk behandling med dækning for atypiske patogener overfor behandling, der ikke dækker atypiske patogener, hos voksne indlagt med CAP. Behandling for atypiske ætiologier kunne bestå af følgende: quinoloner, makrolider, tetracycliner, chloramfenicol, streptograminer eller ketolider. Der blev inkluderet 28 RCT'er, hvoraf der i de 25 blev givet behandling for atypiske ætiologier med monoterapi.

Der blev ikke påvist signifikant forskel i mortalitet i de to arme.

Der blev ikke påvist signifikant forskel i den totale bivirkningsfrekvens i de to arme, ej heller mht. bivirkninger, der krævede behandlingsophør. Gastrointestinale bivirkninger var mindre hyppige i den atypiske arm (RR 0,70; 95 %; CI 0,53-0,92).

Varighed af indlæggelse og hyppighed af behandlingsskift blev ikke undersøgt.

I den atypiske arm var der signifikant bedre klinisk respons ved påvist *Legionella*-infektion (men det drejede sig om meget få patienter). Der var et insignifikant dårligere klinisk respons ved påvist pneumokokinfektion i den atypiske arm.

Konklusivt fandt evidensgennemgangen ved Cochrane ikke forskel på overlevelse eller klinisk effekt ved empirisk behandling for atypisk ætiologi af patienter indlagt med CAP. Konklusionen beroede hovedsagelig på sammenligning af quinolon monoterapi over for beta-lactam.

Der var sammenlagt i studierne en median på 3,5 % for mortalitet, hvilket er relativt lavt set i forhold til, at 12 af de 27 studier inkluderede svær CAP.

NICE inddrager to studier, der sammenligner antibiotisk monoterapi ved behandling af moderat til svær CAP, hhv. ceftriaxone over for co-amoxiclav og ceftriaxone overfor ampicillin. De konkluderede, at der var meget begrænset evidens for, at et enkelt antibiotikum var bedre end et andet.

Derudover gennemgik NICE et kohortestudie med beta-lactam over for beta-lactam+makrolid samt RCT'er, der undersøgte monoterapi over for 2-stofsterapi med følgende antibiotika:

Makrolid overfor makrolid + cefalosporin

Respiratorisk fluoroquinolon over for makrolid + cefalosporin

Respiratorisk fluoroquinolon over for makrolid + beta-lactamase stabilt penicillin

Respiratorisk fluoroquinolon over for cefalosporin + respiratorisk fluoroquinolon

Respiratorisk fluoroquinolon over for cefalosporin + non-respiratorisk fluoroquinolon.

De fandt ikke evidens for, at én behandling var bedre end en anden. For alle RCT'er var der en manglende overensstemmelse i fund mellem to kritiske effektmål: mortalitet og klinisk respons, ligesom der var usikkerhed omkring mortalitetsestimater.

NICE valgte desuden at undersøge 2 stofs-behandling overfor anden 2 stofs-behandling. Heri indgik i alt 2 RCT'er, hvor følgende antibiotikaregimer blev sammenlignet:

Ikke-respiratorisk fluoroquinolon + smalspektret beta-lactam (klasse 1) over for makrolid+beta-lactamase-stabilt penicillin. Cefalosporin+azithromycin over for "et andet makrolid" +cefalosporin.

I det første RCT blev der ikke fundet evidens for forskel i effektmål for de to behandlinger, mortalitet, klinisk respons eller ophør pga. bivirkninger. I det andet RCT var der ligeledes ikke signifikant forskel i forsøgsarmene på effektmål i form af mortalitet eller klinisk respons.

Med hensyn til kombinationsbehandling konkluderede NICE, at der ikke var evidens for, at én behandlingskombination var bedre end en anden.

NICE valgte at anbefale følgende:

- Moderat svær CAP: 2-stofs antibiotisk behandling med amoxicillin og et makrolid
- Svær CAP: 2-stofs antibiotisk behandling med beta-lactamase-stabilt beta-lactam+makrolid

Denne anbefaling ud fra en samlet vurdering af det mikrobiologiske spektrum, man ønskede at dække med den empiriske behandling, sværhedsgraden af CAP og bivirkningsprofil sammenholdt med aktuel praksis i UK for antibiotisk behandling af svær CAP er beta-lactamase-stabilt beta-lactam+makrolid.

Delkonklusion AH5:

I den fundne litteratur, der belyser spørgsmålet, er der i forhold til NICE ikke fundet yderligere relevant viden. I forhold til danske forhold må hyppigheden af de mere sjældne årsager til svær CAP, herunder *Legionella* og resistensforhold i den kendte bakterieflora i Danmark, tages med i betragtning, når empirisk behandling af svær CAP skal vælges. Over for dette står hensynet til økologiske forhold og bivirkninger.

Ved den svært syge patient vurderer RADS, at hensynet til patienten, specielt i forhold til risikoen for mortalitet, opvejer hensynet til bivirkninger og økologiske forhold. RADS finder derfor, at den initiale behandling skal være bredt dækkende i forhold til både hyppige og mere sjældne ætiologier.

RADS finder samtidig, at det er af stor vigtighed, at der i forbindelse med behandlingsstart er sikret prøvetagning til mikrobiologisk diagnostik, således at behandlingen hurtigt kan snævreres ind til relevant behandling i forhold til disse svar.

AH6) Spørgsmålet opdeles i let hhv. moderat til svær pneumoni:

Let pneumoni

Dimopoulos (19) undersøgte i en metaanalyse af syv RCTer kort (voksne 3-7 dage) versus lang (7-10 dage) antibiotikabehandling. To RCTer omhandlede børn, som ikke medtages her. Kun patienter med CAP med let til moderat sværhedsgrad indgik, herunder også ambulante. Alle RCTer var dobbeltblinde. Man fandt ikke forskel i klinisk respons, mortalitet og bivirkninger mellem kort (3-7 dage) overfor lang (7-10 dage) antibiotisk behandling.

I NICE (7) fandt man, at der ikke var evidens for, at kortere behandlingsvarighed med antibiotika resulterede i dårligere klinisk effektmål sammenlignet med længere behandlingsvarighed. Resultaterne tenderede til at favorisere kortere behandling for alle effektmål, dog ikke signifikant. NICE anbefalede ved let CAP antibiotisk behandling i 5 dage.

Delkonklusion ved let pneumoni AH6:

Metaanalysen af Dimopoulos og NICE fandt overensstemmende resultater, hvad angår behandlingsslængde ved let pneumoni. Der fandtes ikke evidens for, at kortere behandlingsvarighed resulterede i dårligere klinisk effektmål sammenlignet med længere behandlingsvarighed mht. de valgte effektmål.

Moderat til svær pneumoni

NICE benyttede en post-hoc subgruppe analyse vedr. moderat til svær CAP fra et studie ved Dunbar fra 2003, som også blev benyttet i analysen vedr. let CAP. Dette var det eneste studie, som inkluderede patienter med svær CAP. Patienterne havde CAP PSI klasse III-IV og var behandlet på hospital i mindst 24 timer. Behandlingen var højdosis levofloxacin 750 mg i.v./p.o. i 5 dage over for lav dosis levofloxacin 500 mg i.v./p.o. i 10 dage. Mortalitet var ikke opgjort. Der fandtes ikke klinisk vigtige forskelle i respons imellem kort og lang behandling.

NICE fandt, at der var yderst begrænset evidens for varigheden af den antibiotiske behandling ved moderat til svær CAP. De diskuterede, hvorvidt en kort behandlingstid på 5 dage som ved let CAP kunne være tilstrækkeligt, men fandt, at risikoen for behandlingssvigt var højere og konsekvenserne af behandlingssvigt mere alvorlige ved svær CAP. Endvidere at den formodede

reducerede risiko for behandlingssvigt ved længere behandlingstid retfærdiggør risikoen for antibiotika-betingede komplikationer i denne gruppe. NICE havde konsensus om at anbefale 7-10 dages antibiotikabehandling til patienter med moderat til svær CAP.

Delkonklusion ved moderat til svær pneumoni AH6:

Det har ikke været muligt at identificere evidens på behandlingsvarighed ved moderat til svær pneumoni.

8 Adherence

En undersøgelse har vist en lettere forbedret adherence ved få daglige doseringer end ved mange daglige doseringer og ved kortere fremfor længere antibiotikabehandling (32).

9 Håndtering af lægemidlerne

Håndtering af antibiotika til intravenøs anvendelse adskiller sig ikke i nævneværdig grad fra håndteringen af intravenøse lægemidler generelt, når RADS vurderer det ud fra et patient-sikkerhedsmæssigt synspunkt.

Der er dog større udfordringer på det arbejdsmiljømæssige område grundet risiko for kontaktallergi i forbindelse med personalets håndtering af de intravenøse antibiotika-præparater.

For de fleste antibiotika vil det være muligt at opblande lægemidlet direkte i infusionsvæske (se www.iv-vejledninger.dk) via en overføringskanyler, herved reduceres risikoen for at komme i kontakt med lægemiddelstoffet kraftigt. Desuden er løsningen typisk hurtigere end en traditionel løsning, hvor lægemiddelstoffet først opløses i hætteglasset for derefter at blive tilsat infusionsvæsken.

Der findes forskellige færdigkoblede antibiotikapræparater. Fælles for dem er, at lægemiddelstof og infusionsvæske allerede er koblet sammen. For at blande lægemiddelstoffet med infusionsvæsken skal en forsegling brydes.

RADS vurderer ikke, at der umiddelbart er noget, der taler for at vælge den ene eller den anden løsning, men visse fordele ved de færdigkoblede præparater skal dog nævnes. Fordelen ved de færdigkoblede antibiotikapræparater er, at der er en mindre tidsbesparelse ved brug af disse i forhold til brugen af overføringskanyler. Ud fra et patientsikkerhedsmæssigt synspunkt kunne der teoretisk være mindre risiko for kontaminering af produktet, da produktionen af de færdigkoblede præparater foregår under aseptiske forhold.

I forhold til peroral anvendelse gælder det for antibiotika, at det ikke kan anbefales at dele eller knuse tabletter eller åbne kapsler af hensyn til arbejdsmiljøet. RADS har derudover ikke identificeret relevante forhold med hensyn til håndtering af antibiotika til peroral anvendelse.

10 Værdier og præferencer

RADS lægger vægt på rationel og kritisk brug af antibiotika. Et rationelt valg af antibiotika tager hensyn til både den enkelte patient og til samfundet.

For patienten kan problemstillingen være, om det drejer sig om en bakteriel infektion eller ej? Om patienten vil profitere af antibiotisk behandling eller skal der tilbydes anden behandling? Om hvilken behandling som vil være mest hensigtsmæssigt i forhold til den forventede eller påviste sygdomsfremkaldende mikroorganisme? Om hvilken behandling vil medføre mindst mulig risiko for resistensudvikling i patientens øvrige bakterieflora?

For samfundet er problemstillingen, at anvendelsen af antibiotika fremmer risikoen for resistensudvikling og spredning af resistente bakterier. Der er en sammenhæng mellem forbruget af antibiotika og udviklingen af resistens, ligesom type af antibiotika og varighed af antibiotikabehandling bidrager til resistensudvikling (33,34).

Resistens er ikke et lokalt fænomen, da resistente bakterier kan importeres fra lande med resistente bakterier (35). Globalt set betragtes resistensudvikling, og heraf følgende risiko for behandlingssvigt, som en af de største trusler, menneskeheden står overfor.

Bekæmpelse af antimikrobiel resistens er derfor på World Health Organizations liste over vigtige indsatsområder for at sikre verdensbefolkningens sundhed (36). Sundhedsstyrelsen udgav i 2012 en dansk vejledning til ordination af antibiotika, der anbefaler et restriktivt forbrug af antibiotika generelt og især en begrænset anvendelse af cefalosporiner, fluoroquinoloner og carbapenemer (37). Det Nationale Antibiotikaråd har udarbejdet en handlingsplan for begrænsning af forbruget af antibiotika (38).

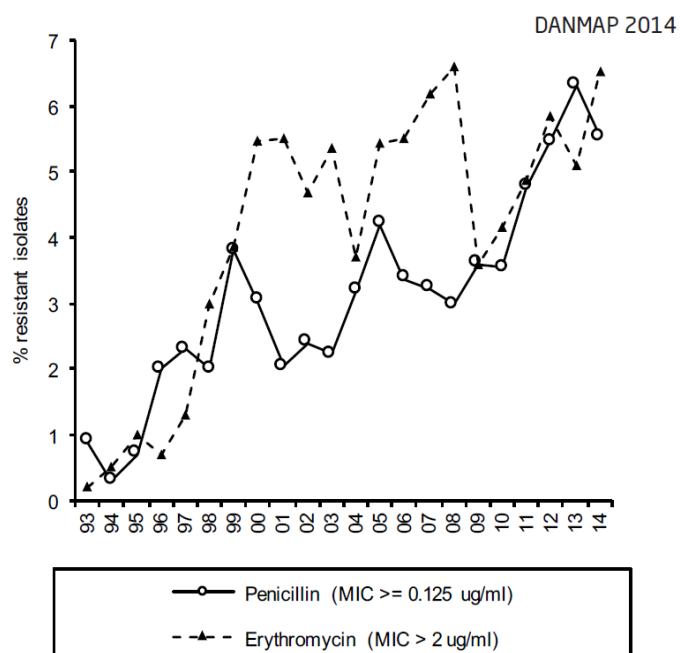
Danmark har en mangeårig tradition for at indskrænke brugen af antibiotika og så vidt muligt benytte smalspektret antibiotika, herunder især penicillinerne. Selvom Danmark hører til de lande i verden med det mindste forbrug af antibiotika per borger, har forbruget været stigende over de sidste 20 år (39). Et stigende forbrug øger risikoen hos den enkelte patient for resistensudvikling overfor det anvendte og beslægtede antibiotika (34) og kan føre til krydsresistens overfor andre stofgrupper (40). Antibiotisk behandling kan selekttere koeksisterende resistente mikroorganismer, hvorved der er risiko for senere infektion med disse, eller at de selekterede bakterier spredes til svækkede og modtagelige personer.

Centralt for rationel brug af antibiotika er en grundig klinisk undersøgelse og diagnostik. Herved undgås unødigt behandling af tilstande, hvor antibiotika ikke er indiceret, og valget af antibiotika kan målrettes den påviste mikroorganisme. Desuden er der behov for løbende at evaluere effekten af den givne behandling og om nødvendigt at kunne tilpasse den, når der foreligger nye resultater.

Det er RADS' anbefaling, at man om muligt anvender smalspektret beta-lactam-antibiotika (penicilliner), hvor effekten er ligeværdig i forhold til andre antibiotika, idet uønskede effekter i form af bivirkninger, medicininteraktioner og resistensudvikling kan begrænses.

Viden om lokale resistensforhold kan påvirke antibiotikavalg ved infektioner. I Danmark overvåges forbruget af antibiotika og forekomsten af antibiotikaresistens via DANMAP. Ved invasiv pneumokoksygdom er der fortsat lav resistensforekomst. I DANMAP-rapporten fra 2014 findes 5,5 % af isolaterne resistente eller intermediært resistente for penicillin og 6,5 % resistente for erythromycin, jf. nedenstående figur.

Figure 8.8. Nonsusceptibility (%) in *Streptococcus pneumoniae* blood and spinal fluid isolates from humans, Denmark



Kommentarer fra patientforeninger:

Lungeforeningen lægger vægt på, at risikopersoner og personer med gentagne nedre luftvejsinfektioner udredes og undersøges for kronisk lungesygdom. Samt at lungepatienter informeres om, hvorfor og hvor antibiotika indgår i den samlede medicinering, og at kroniske lungepatienter uddannes til selvmedicinering (bilag 4).

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Patienter i almen praksis

Akut bronkitis i almen praksis

RADS anbefaler, at patienter med akut bronkitis ikke behandles med antibiotika. Der foreligger høj evidens for, at patienter med ukompliceret akut bronkitis uden mistanke om pneumoni og uden anden væsentlig komorbiditet har minimalt gavn af antibiotikabehandling, men har en lidt højere grad af bivirkninger.

KOL-exacerbation i almen praksis

RADS anbefaler at målrette antibiotikabehandling med amoxicillin til udvalgte patienter med øget purulens af ekspektorat, øget dyspnø og øget ekspektorat.

	KOL-exacerbation i almen praksis	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Amoxicillin p.o.	750 mg x 3 i 5 døgn

Patienter med mistanke om pneumoni i almen praksis

RADS anbefaler peroral penicillin som 1. valg. Baggrunden for anbefalingen er, at peroral penicillin er effektivt ved *Streptococcus pneumoniae*-infektion, som er den hyppigste og mest alvorlige årsag til pneumoni i Danmark, og har en fordelagtig bivirkningsprofil. RADS anbefaler dosering x 4 fremfor færre doseringer pr. døgn i de 5 dage. Dette for at sikre optimal farmakokinetik/farmakodynamik af penicillin V baseret på kravet til minimal hæmmende koncentration (MIC) over tid, og dermed nedsat risiko for behandlingssvigt og for udvikling af resistens.

	Mistanke om pneumoni i almen praksis	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Penicillin V p.o.	1 mill IE (660 mg) x 4 i 5 døgn Børn: 0,02 MIE/kg (12,5 mg/kg) x 4 i 5 døgn. <i>Ved vægt på mere end 40 kg eller alder over 12 år doseres efter voksensdosis.</i>

Patienter med penicillinallergi og pneumoni i almen praksis

Der foreligger ingen evidens for, at ét makrolid er mere effektivt end andre makrolider. RADS anbefaler behandling med clarithromycin i 5 dage ved pneumoni hos børn og voksne med penicillinallergi, da det er det eneste makrolid, som markedsføres som tablet og mixtur til peroral administration, og i en intravenøs formulering. Hos børn > 12 år/ > 40 kg og voksne, hvor der kan være risiko for interaktioner, kan i stedet vælges roxithromycin 300 mg x 1 som alternativ peroral behandling.

	Patienter med penicillinallergi og mistanke om pneumoni i almen praksis	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Clarithromycin p.o.	500 mg x 2 i 5 døgn Børn: 7,5 mg/kg x 2 i 5 døgn

Patienter indlagt på hospital

Patienter indlagt med let pneumoni (CURB-65 0-2)

Der findes ikke evidens for at konkludere, at behandling med penicillin som monoterapi er bedre eller dårligere end andet antibiotikavalg ved let pneumoni. Penicillin rammer den hyppigste og alvorligste bakterie, der giver lungebetændelse, pneumokokken, og penicillin har en gunstig bivirkningsprofil.

Ved let pneumoni er der ikke fundet evidens for, at man bør starte intravenøs behandling fremfor peroral behandling, forudsat at patienten har normalt fungerende gastrointestinal funktion, og der ikke er andet til hinder for indtagelse af tabletter.

RADS anbefaler alligevel ved indlagte patienter at starte antibiotisk behandling intravenøst. Dette da patienter, der har behov for indlæggelse ved en let pneumoni, ofte har anden komorbiditet eller forud for indlæggelsen allerede har gennemgået peroral behandling. Disse forhold kan vanskeliggøre mikrobiologisk diagnostik, vurdering af den kliniske tilstand og behandlingseffekten.

Rutinemæssig dækning af atypiske pneumonier ved ikke-svær pneumoni anbefales ikke. *L. pneumophila* som årsag til let pneumoni i Danmark er sjælden. Rutinemæssig dækning overfor *Mycoplasma* og *Chlamydophila* findes ifølge vores erfaring ikke relevant, medmindre specielle forhold gør sig gældende, f.eks. under en epidemi med *Mycoplasma pneumoniae*.

RADS anbefaler behandling med penicillin G intravenøst ved indlæggelseskrævende let lungebetændelse.

	Patienter indlagt med let pneumoni (CURB-65 0-2)	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Penicillin G i.v.	1 mill IE x 4 daglig

Skift til peroral behandling og behandlingens længde

RADS anbefaler skift til peroral behandling efter senest 3 døgns intravenøs behandling, såfremt tilstanden er bedret klinisk og paraklinisk med faldende CRP, faldende temperatur, stabil respiratorisk tilstand, normalt fungerende gastrointestinal funktion og ikke påvirket CNS-funktion. RADS anbefaler samlet 5 døgns samlet (i.v. + p.o.) antibiotisk behandling ved fortsat tilfredsstillende bedring.

Patienter med penicillinallergi indlagt med let pneumoni

Ved allergi overfor penicillin findes ingen evidens i form af klinisk randomiserede studier for, hvorvidt der skal vælges makrolid eller cefalosporin ved formodet pneumokokbetinget pneumoni.

RADS anbefaler, trods viden om makrolidresistens, makrolidpræparat som 1.valg ved penicillinallergi. Da det drejer sig om patienter med lav mortalitetsrisiko vurderet ud fra CURB-65, og da patienterne er indlagt under observation, vælges denne strategi af hensyn til de økologiske omkostninger ved at vælge et cefalosporin.

	Patienter med penicillinallergi indlagt med let pneumoni	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Clarithromycin i.v.	500 mg 1 x 2

Skift til peroral behandling og behandlingslængde

RADS anbefaler skift til peroral behandling efter senest 3 døgns intravenøs behandling, såfremt tilstanden er bedret klinisk og paraklinisk med faldende CRP, faldende temperatur, stabil respiratorisk tilstand, normalt fungerende gastrointestinal funktion og ikke påvirket CNS-funktion.

RADS anbefaler samlet 5 døgns samlet (i.v. + p.o.) antibiotisk behandling ved fortsat tilfredsstillende bedring.

Patienter indlagt med moderat-svær pneumoni (CURB65 3-5)

Patienten med moderat-svær pneumoni, der er respiratorisk stabil uden behov for respiratorisk støtte og i øvrigt uden andre tegn på kritisk svær sygdom, anbefales behandlet med penicillin intravenøst kombineret med makrolid til dækning af atypiske pneumonier.

	Patienter indlagt med moderat svær pneumoni (CURB65 3-5)	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Penicillin G i.v. + clarithromycin i.v.	2 mill IE x 4 + 500 mg x 2

Skift til peroral behandling og behandlingslængde

RADS anbefaler skift til peroral behandling efter senest 3 døgns intravenøs behandling, såfremt tilstanden er bedret klinisk og paraklinisk med faldende CRP, faldende temperatur, stabil respiratorisk tilstand, normalt fungerende gastrointestinal funktion og ikke påvirket CNS-funktion.

RADS anbefaler 7 døgns samlet (i.v. + p.o.) antibiotisk behandling ved fortsat tilfredsstillende bedring.

Patienter indlagt med svær pneumoni (CURB-65 3-5 score og involvering af flere lapper på røntgen af thorax eller hypoxi med O₂-saturation <92 % eller sepsis med organdysfunktion)

Ved svær infektion, herunder pneumoni, med septisk chok (41) er tidlig indsat antibiotisk behandling korreleret til bedret overlevelse. RADS vurderer, at det er af afgørende betydning, at empirisk behandling af patienter med svær pneumoni dækker et bredere spektrum af bakterielle ætiologier udover *S. pneumoniae*, herunder atypiske pneumonier. Dette indtil den mikrobiologiske ætiologi er klarlagt, og behandlingen kan målrettes.

Der er ikke fundet evidens for, at én behandlingskombination er bedre end andre i denne situation, heller ikke når man ser på bivirkninger. RADS anbefaler piperacillin/tazobacam 4 g x 4 i.v. + clarithromycin 500 mg x 2 i.v.

	Svær pneumoni (CURB-65 3-5 score og involvering af flere lapper på røntgen af thorax eller hypoxi med O₂-saturation <92 % eller sepsis med organdysfunktion)	Dosering
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	Piperacillin/tazobacam i.v. + clarithromycin i.v.	4 g x 4 i.v. + 500 mg x 2 i.v.

Skift til peroral behandling og behandlingslængde

RADS anbefaler skift til peroral behandling efter 3 døgns intravenøs behandling, såfremt tilstanden er bedret klinisk og paraklinisk med faldende CRP, faldende temperatur, stabil respiratorisk tilstand, normalt fungerende gastrointestinal funktion og ikke påvirket CNS-funktion.

RADS anbefaler samlet 7-døgns (i.v. + p.o.) antibiotisk behandling ved fortsat tilfredsstillende bedring.

Såfremt den mikrobiologiske udredning ikke afklarer udløsende ætiologi til infektionen og dermed mulighed for målrettet behandling, anbefales peroral behandling med amoxicillin med clavulansyre (500 mg/125 mg) 1 tablet x 3 daglig.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS har for dette terapiområde ikke fundet anledning til at sidestille de gennemgåede lægemiddelstoffer og de respektive formuleringer.

En stor andel af forbruget af antibiotika anvendes uden for hospitalet, hvorfor der ikke udarbejdes en RADS-rekommandation. RADS anbefaler, at der vælges de i afsnit 11 anførte generiske antibiotika, der ved indkøb i primærsektoren (gældende AUP tillagt recepturgebyr) giver det billigst mulige.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Nedenstående skema angiver RADS' anbefalinger. Disse er baseret på veletableret dansk klinisk praksis for såvel almen praksis som i hospitalsregi. Følgende parakliniske diagnostik anbefales forud for ordination af antibiotika:

	Almen praksis ved klinisk tegn på nedre luftvejsinfektion	Hospitalet ved pneumoni
Røntgen af thorax	<i>Kan udføres, såfremt usikkerhed om diagnosen</i>	<i>Udføres rutinemæssigt</i>
CRP-måling	<i>Kan udføres for at udelukke behandlingskrævende infektion</i>	<i>Udføres rutinemæssigt</i>
Leukocyt- og differentialtælling	<i>Anbefales ikke rutinemæssigt</i>	<i>Udføres rutinemæssigt</i>
Ekspektorat/trakealsug til mikroskopi og dyrkning	<i>Anbefales ikke rutinemæssigt</i>	<i>Udføres rutinemæssigt</i>
PCR af luftvejssekret for atypisk pneumoni (<i>legionella</i>, <i>chlamydophila</i>, <i>mycoplasma</i>)	<i>Anbefales ikke rutinemæssigt</i>	<i>Udføres ved moderat-svær pneumoni</i>
Bloddyrkning	<i>Ej relevant</i>	<i>Udføres rutinemæssigt</i>
LUT/PUT	<i>Ej relevant</i>	<i>Udføres ved svær pneumoni, såfremt anden diagnostik ikke har været mulig</i>

Diagnostik i almen praksis

Røntgen af thorax (DA3)

RADS har undersøgt, hvorvidt der i almen praksis bør foretages røntgen forud for ordination af antibiotika til voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektion. Det har ikke været muligt at identificerede evidens i form af RCT'er eller systematiske oversigtsartikler omhandlende dette emne i almen praksis. Det skal bemærkes, at et Cochrane-review (42) (som er trukket tilbage pga. manglende opdatering) med to inkluderede studier ikke viste effekt af røntgen af thorax på varighed af akutte luftvejsinfektioner.

Delkonklusion røntgen af thorax

Det er i dag mange steder muligt at få svar på røntgen samme dag, og det foregår typisk et fysisk andet sted og kræver efterfølgende en fornyet patientkontakt for at give svar og evt. behandling.

Røntgen af thorax vil sandsynligvis kunne nedsætte overdiagnostik af lungebetændelse, idet vi har danske tal for, at kun 13 % af dem, som klinisk havde nedre luftvejsinfektion i almen praksis, rent faktisk havde en røntgen verificeret pneumoni (3), hvorfor røntgen kan overvejes ved usikkerhed om diagnosen klinisk mistænkt pneumoni.

RADS Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital

CRP måling (DA1)

RADS har vurderet, hvorvidt der i almen praksis bør foretages CRP-måling forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektioner. Dette med henblik på at vejlede, hvorvidt CRP kan supplere den kliniske undersøgelse udført ved den praktiserende læge til at målrette antibiotikabehandling ved nedre luftvejsinfektion. Altså hvorvidt CRP kan identificere patienter, som med stor sandsynlighed ikke vil have gavn af antibiotikabehandling, baseret på begrebet "*rule out*". Følgende forhold gjorde sig gældende baseret på de udvalgte kliniske effektmål:

Død: Der er evidens for, at anvendelse af CRP ikke påvirker dødeligheden. Der forekom ingen dødsfald i de analyserede studier (43).

Hospitalsindlæggelser: Der er lav kvalitet evidens for, at anvendelsen af CRP til nedre luftvejsinfektioner i almen praksis ikke påvirker risiko for hospitalsindlæggelser (43).

Antibiotikaforbrug ved konsultationen og efter 1 måned: Baseret på seks studier med over 3.000 deltagere er der evidens for at anvende CRP i tillæg til standarddiagnostik, da dette reducerer antibiotikaforbruget ved luftvejsinfektioner i almen praksis mellem 8 % og 42 %. Den præcise effekt af CRP er dog usikker pga. forskelle i design mellem de inkluderede studier, hvorfor der ikke er angivet et punktestimat (43,44).

Patient-rapporteret varighed af infektionen: Der er evidens for, at anvendelsen af CRP til nedre luftvejsinfektioner i almen praksis ikke øger den patient-rapporterede varighed af infektionen (43).

Antal genbesøg i almen praksis: Der er evidens for, at brug af CRP ved luftvejsinfektioner ikke øger antallet af genbesøg i almen praksis (43).

Delkonklusion for CRP målinger:

RADS vurderer, at CRP med fordel kan anvendes til at udelukke (*rule out*) alvorlig nedre luftvejsinfektion og derved nedsætte antibiotikaforbruget.

Der er ikke evidens for at anbefale en specifik CRP-algoritme, men aktuel evidens (43) tyder på, at der ikke er gavnlig effekt af antibiotika ved CRP mindre end 20 mg/l, og hvor infektionen har stået på i over 24 timer. RADS vurderer, at den aktuelle danske DSAM-vejledning for luftvejsinfektioner (6) kan anvendes, således at hos i øvrigt raske personer med god almen tilstand og CRP under 50 mg/l er antibiotika sandsynligvis ikke gavnlige, og en afventende holdning anbefales.

Mikrobiologisk diagnose (DA2)

RADS har undersøgt, hvorvidt der i almen praksis bør foretages mikrobiologisk diagnose forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektioner, herunder afklare, hvordan det påvirker patientbehandlingen.

Det har ikke været muligt at identificere evidens i form af RCT'er eller systematiske oversigtsartikler omhandlende dette emne i almen praksis.

Delkonklusion mikrobiologisk diagnose

I betragtning af, at svar på mikrobiologisk diagnostik af akutte luftvejsinfektioner i almen praksis sjældent er tilgængeligt samme dag, at man selv med state-of-the-art mikrobiologisk udredning kun kan identificere ætiologisk agens i knap halvdelen af tilfældene, og at kun et fåtal af disse svar vil føre til en ændring i behandling, vurderes mikrobiologisk prøvetagning for nedre luftvejsinfektion ikke relevant i standardsituationer i almen praksis.

Leukocytmåling (DA4)

RADS har undersøgt, hvorvidt der i almen praksis bør foretages leukocytmåling forud for ordination af antibiotika hos voksne og børn med kliniske tegn på nedre luftvejsinfektioner. Dette med henblik på at vejlede, hvorvidt leukocytmåling kan supplere den kliniske undersøgelse udført hos den praktiserende læge til at målrette antibiotikabehandling ved nedre luftvejsinfektion.

Delkonklusion Leukocytmåling

Det har ikke været muligt at identificere evidens i form af RCT'er eller systematiske oversigtsartikler omhandlende dette emne i almen praksis. Et studie anvendte kombination af CRP og leukocytmåling i interventionsgruppen, men det var ikke muligt at adskille de to tests fra hinanden (45).

RADS anbefaler mht. diagnostik i almen praksis:

Røntgen af thorax: RADS vurderer, at ved nedre luftvejsinfektion er der aktuelt ikke evidens for rutinemæssig brug af røntgen af thorax til diagnostik af pneumoni (eller udelukkelse af samme) i almen praksis. Undtagelser fra ovenstående inkluderer usikkerhed i diagnosen, gentagne infektioner, mistanke om anden underliggende sygdom som f.eks. kræft, lungefibrose eller mistanke om tuberkulose i specielle patientgrupper som indvandrere og hjemløse.

CRP måling: RADS anbefaler, at CRP med fordel kan anvendes til at udelukke (*rule out*) behandlingskrævende luftvejsinfektioner. Der kan ikke angives entydigt, hvornår antibiotika bør startes på baggrund af CRP-værdien. Dette må bero på en klinisk bedømmelse. RADS anbefaler dog, at ved nedre luftvejsinfektion eller mild klinisk mistænkt pneumoni og CRP mindre end 50 mg/l har antibiotikabehandling oftest ingen til marginal gavnlige effekt på sygdomsforløbet, og en afventende holdning kan med fordel iagttages.

Mikrobiologisk diagnose: Ved almindelig ikke epidemibetinget nedre luftvejsinfektion vurderer RADS, at der ikke er indikation for mikrobiologisk diagnostik før beslutning om antibiotisk behandling.

Leukocytmåling: RADS anbefaler ikke leukocytmåling til at støtte eller udelukke beslutningen om antibiotisk behandling. Dette skal ses på baggrund af manglende evidens for brug af leukocytmåling på antibiotikaforbrug og patientsikkerhed.

Diagnostik på hospitalet

Den traditionelle mikrobiologiske diagnostik er baseret på mikroskopi af luftvejssekret samt dyrkning af dette og af perifert blod. Prøvetagning af luftvejssekret kan være vanskelig, da mange patienter ikke kan producere en brugbar spytp prøve, og det opbragte "materiale" kan være af dårlig kvalitet. Dyrkningsresultater vil desuden være påvirkelige af allerede givet antibiotisk behandling.

Retningslinjer for fælles akutmodtagelser kræver, at behandlingsstyrende diagnose er stillet, og behandling påbegyndt indenfor 4 timer fra indlæggelsestidspunktet.

Der er i de seneste år optimeret meget i den mikrobiologiske diagnostik, der nu omfatter forbedrede bloddyrkningssystemer, antigenbestemmelse samt molekylærbiologiske analyser, hvilket har forkortet tiden fra prøvetagning til resultat betragteligt. Samtidig er der set en nedgang i tilbuddet om mikroskopi af analyser. Både mikroskopi og dyrkning må dog fortsat ses som værdifulde. Mikroskopien, da den giver et hurtigt indtryk af tilstedeværelsen af en dominerende sygdomsfremkaldende bakterie, og dyrkningen, da den bidrager med at klarlægge forekomsten af evt. antibiotikaresistens.

Ved søgning efter relevante studier på det mikrobiologiske diagnostiske område er det forsøgt klarlagt, om de traditionelle metoder fortsat er gældende. Herunder hvorvidt nyere diagnostiske metoder kan anbefales, og om disse igennem hurtigt analyseresultat og tidligt skift til den mest korrekte antibiotiske behandling påvirker de anførte kliniske effektmål som mortalitet, indlæggelsesvarighed og behandlingssvigt i form af skift af antibiotika. Det forudsættes, at et mere målrettet antibiotikavalg vil medvirke til reduceret resistensudvikling, både i den enkelte patient og i samfundet.

NICE (7) undersøger kvaliteten af mikrobiologisk dyrkning af både luftvejssekret og blod samt gevinsten ved urinantigen-bestemmelse for *Legionella* og pneumokokker. De konkluderer følgende:

- a) Kliniske effektmål af kombinerede analysemetoder: Empirisk behandling sammenlignet med målrettet behandling ved brug af kombination af flere diagnostiske metoder. Ved gennemgang af et RCT med inklusion af over 200 patienter samt to ikke-randomiserede studier af hhv. 605 og 65.145 patienter ses, at målrettet antibiotisk behandling efter kombinationen af forskellige analysemetoder har positiv effekt på mortaliteten for patienterne (meget lav evidens).
- b) Kliniske effektmål ved anvendelse af urinantigen-test for pneumokokker eller *Legionella*: Et RCT med 177 inkluderede patienter viste ingen klinisk forskel på empirisk og tilpasset antibiotisk behandling for hverken mortalitet, klinisk relaps eller genindlæggelse. Et stort retrospektivt databasestudie med over 65.000 patienter påpegede reduktion af 30 dages-mortaliteten for patienter af alle sværhedsgrader, der blev undersøgt med urinantigen-tests. Der var ingen forskel på indlæggelsesvarighed (meget lav evidens).
- c) Kliniske effektmål ved anvendelse af bloddyrkning: Der var overvejende evidens for, at analyse af bloddyrknings reducerede mortaliteten. Størrelsen af reduktionen blev vurderet til at være minimal (meget lav evidens). Et studie konkluderede, at risikoen for genindlæggelse mindskes ved bloddyrkning. Der var ingen målelig effekt på indlæggelsesvarighed, og resultaterne varierede afhængig af tidspunktet for bloddyrkningen og en evt. påbegyndt antibiotisk behandling. Der kunne ikke konkluderes på effekten af sidstnævnte (samlet meget lav evidens).

- d) Kliniske effektmål ved analyse af luftvejssekret (trachealsug eller opspyt): Der var for stor variation imellem studierne, og kun få havde kliniske effektmål med, hvorfor der ikke kan konkluderes på evidensen for denne analysemetode.

Baseret på begrænsningen af NICE guideline 191 fra 2014 blev der suppleret med søgning efter studier omhandlende molekylærbiologisk diagnostik. Denne gav i alt syv prospektive, komparative kohortestudier (46-52). Disse var i studiedesign og patientpopulation meget forskellige og manglede desuden definitionen af en standard diagnostisk metode. Derfor kan der ikke foretages sammenligning af den i studierne beregnede specificitet og sensitivitet af de undersøgte metoder.

Den supplerende litteratur gav ingen yderligere studier i forhold til NICE, dog er der både i de fundne kliniske studier og i det fundne review sammenfald i konklusionen om, at der ved anvendelse af urinantigen-test for pneumokokker opnås højeste sensitivitet, når denne anvendes på urin indenfor 24 timer efter påbegyndt antibiotisk behandling.

Delkonklusion

Den fundne litteratur giver ikke mulighed for at konkludere sikkert på anvendelse af den ene diagnostiske metode fremfor en anden i hospitalsregi. Dette da de fleste studiedesign enten vurderes at have betydelige fejl og mangler eller at være for små til at kunne udføre sikre beregninger, og evidensen på baggrund af dette vurderes som værende lav til meget lav.

Da der kun er lav evidens for de valgte kliniske effektmål for de forskellige analysemetoder, hviler nedenstående anbefalinger på et diagnostisk effektmål i form af analysemetodens specificitet og sensitivitet. Dette for at kunne vejlede i hvilket antibiotikum, der vil være bedst for den identificerede bakterietype, og dermed målrette behandlingen.

Således er nedenstående anbefalinger baseret primært på konsensus om, at den antibiotiske behandling bør tilpasses det mikrobielle agens, ved indsnævring af antibiotika for derved at mindske risiko for antibiotikaresistens, og ikke på forbedret effektmål.

RADS anbefaler mht. diagnostik på hospitalet:

Luftvejssekret: Dyrkning af luftvejssekret (trachealsug eller velegnet ekspektorat) anbefales for alle patienter indlagt med samfundserhvervet pneumoni. Prøvetagning skal ligeledes foretages før opstart af antibiotisk behandling. I perioder med influenza eller andre virale epidemier anbefales det, at prøvematerialet analyseres for luftvejsvirus. For alle patienter med moderat til svær pneumoni samt for patienter med særlig anamnese eller ved klinisk ukarakteristiske tilfælde, anbefales PCR på ekspektorat/trachealsekret for *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *M. pneumoniae* og *Legionella*-arter.

Bloddyrkning anbefales for alle patienter med mistanke om pneumoni, eller hvor den kliniske diagnose er usikker.

Urin til antigenbestemmelse for pneumokokker og *Legionella* anbefales taget hos klinisk svært påvirkede patienter og moderat til svært syge patienter i antibiotisk behandling, hvor anden diagnostik ikke har været mulig. Dog må for pneumokok-urintesten tilstræbes, at prøven tages indenfor 24 timer efter påbegyndt antibiotikabehandling, da sensitiviteten herefter daler.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Patienter behandlet i almen praksis skal oplyses om at søge lægekontakt så hurtigt som muligt ved forværring, mistanke om alvorlige bivirkninger, eller hvis der ikke er bedring efter ca. 3 dage.

RADS anbefaler uanset behandlingssted røntgen af thorax 4-6 uger efter behandling af pneumoni hos rygere over 50 år (53). Ved gentagne pneumonier anbefales røntgen af thorax og evt. yderligere lungemedicinsk udredning.

Ved indlagte patienter monitoreres patienten med blodtryksmåling, puls, temperatur, O₂-saturation og respirationsfrekvens samt CNS-status med henblik på vurdering af klinisk status og behandlingsrespons. Infektions- og væsketal anbefales målt hver 2. dag.

15 Kriterier for skift af behandling

Et skift af antibiotika bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af manglende effekt, bivirkninger, risiko for interaktioner og compliance.

Den antibiotiske behandling kan skiftes som følge af:

- Manglende dækning baseret på mikrobiologiske fund
- Gennembrudsinfektion under den empiriske behandling
- Vedvarende fund af bakterier ved f.eks. bloddyrkninger

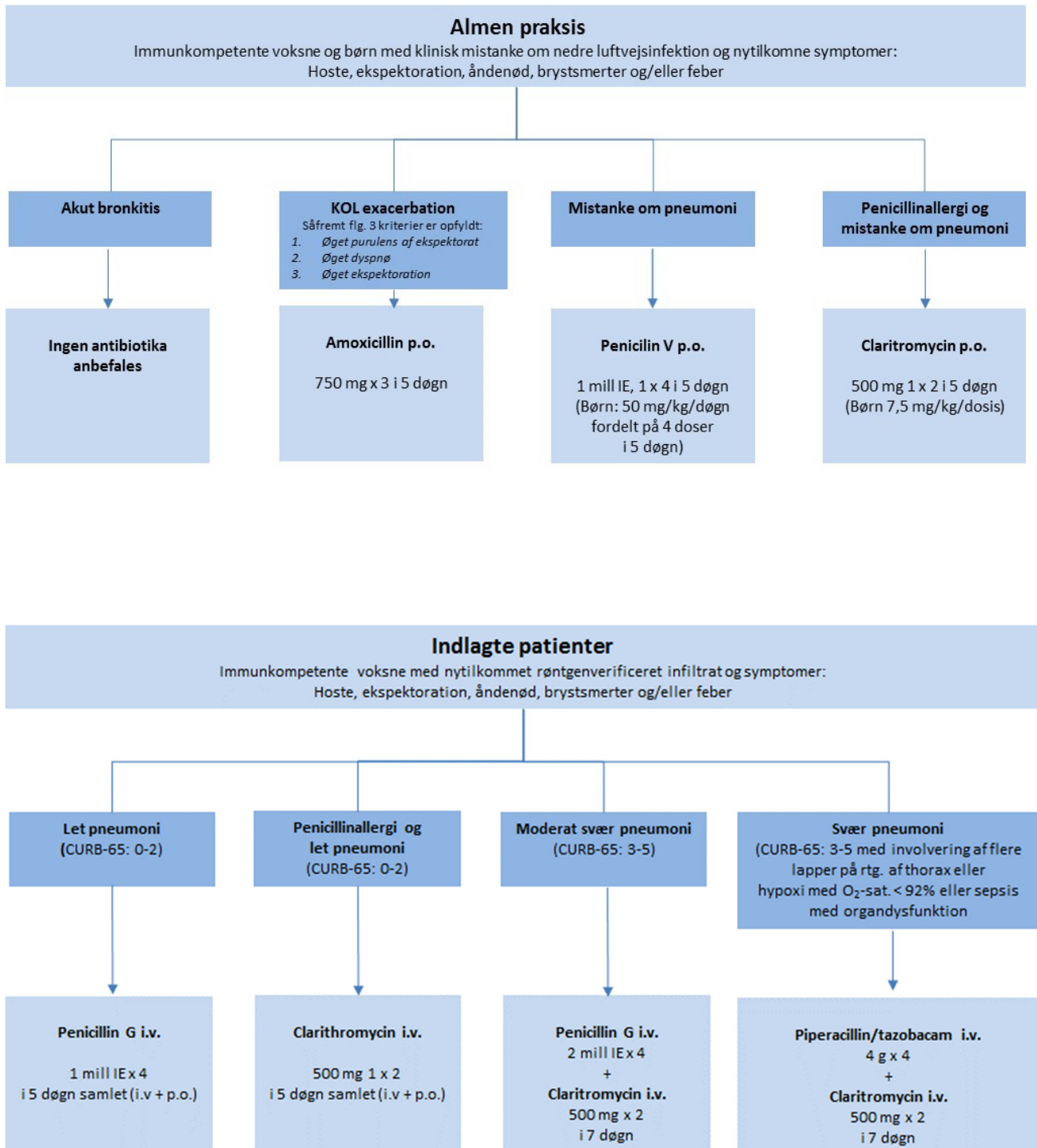
Det skal dog bemærkes, at manglende klinisk og paraklinisk respons kan skyldes komplikationer relateret til infektionen og ikke nødvendigvis forkert antibiotikavalg. Som klassisk eksempel skal nævnes empyem eller absces.

16 Kriterier for seponering af behandling

Da der er tale om en tidsbegrænset kur, når der behandles med antibiotika, finder RADS det ikke relevant at anføre kriterier for seponering af behandlingen.

Anbefalet behandlingsvarighed fremgår af afsnit 11 baseret på forventet klinisk og paraklinisk respons.

17 Algoritme



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Antibiotika almen praksis

Ordiprax.dk viser medicinforbruget for patienter tilknyttet almen praksis (Ref. IRF, nr. 2 feb. 2016). Forbruget af medicin kan følges på ATC-niveau med mulighed for at se, om forbruget af medicin blandt patienter tilknyttet praksis ændrer sig over tid. Det er ligeledes muligt at sammenholde medicinforbruget blandt andre læger i regionen. Sundhedsdatastyrelsen er ansvarlig for ordiprax.dk.

Antibiotika hospital

Der bør foretages kvartalsvise opfølgninger på akutmodtagelserne fordelt på de fem regioner af forbruget af følgende antibiotika, om muligt baseret på indikationen pneumoni: Penicillin, clarithromycin, piperacillin/tazobactam og quinolon.

RADS anbefaler dette, da disse afdelinger modtager patienter med samfundserhvervet pneumoni, og det er her, den empiriske behandling typisk påbegyndes.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS baggrundsnotater inkl. behandlingsvejledninger revurderes som udgangspunkt hvert 3. år. Såfremt der indtræder ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af antibiotika sker det i henhold til RADS procedure herfor.

20 Referencer

- (1) Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture, or serology. *Chest* 1993 Nov;104(5):1400-1407.
- (2) Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl* 2002 Jul;36:20s-27s.
- (3) Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007 Jul;57(540):547-554.
- (4) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 Feb;106(2):196-204.
- (5) Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005 Dec;26(6):1138-1180.
- (6) Dansk Selskab for Almen Medicin. Luftvejsinfektioner - diagnose og behandling. 2014; Available at: <http://vejledninger.dsam.dk/luftvejsinfektioner/>.
- (7) NICE: Pneumonia - Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. Clinica guideline 191. 3. December 2014; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
- (8) Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013 Feb;13(2):123-129.
- (9) Llor C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Plana-Ripoll O, et al. Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2013 Oct 4;347:f5762.
- (10) Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 1;(3):CD000245. doi(3):CD000245.
- (11) Smith SM, Smucny J, Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis. *JAMA* 2014 Dec 24-31;312(24):2678-2679.
- (12) Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:CD010257.
- (13) Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 9;10:CD002109.
- (14) Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012 Jul;40(1):17-27.

- (15) Llor C, Hernandez S, Ribas A, Alvarez C, Cots JM, Bayona C, et al. Efficacy of amoxycillin versus amoxycillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic pulmonary obstructive disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:45-53.
- (16) Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD005976. doi(2):CD005976.
- (17) Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002 Sep 14;360(9336):835-841.
- (18) Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, Kaul A, Singhi S, Walter SD, et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004 Apr 3;328(7443):791.
- (19) Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(13):1841-1854.
- (20) Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Feb;33(2):136-142.
- (21) Sutijono D, Hom J, Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med* 2011 Oct;18(5):244-250.
- (22) Bohte R, van't Wout JW, Lobatto S, Blusse van Oud Alblas A, Boekhout M, Nauta EH, et al. Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 Mar;14(3):182-187.
- (23) Fredlund H, Bodin L, Back E, Holmberg H, Krook A, Rydman H. Antibiotic therapy in pneumonia: a comparative study of parenteral and oral administration of penicillin. *Scand J Infect Dis* 1987;19(4):459-466.
- (24) Kalbermatter V, Bagilet D, Diab M, Javkin E. Oral levofloxacin versus intravenous ceftriaxone and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia that requires hospitalization. *Med Clin (Barc)* 2000 Nov 4;115(15):561-563.
- (25) Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006 Dec 9;333(7580):1193.
- (26) Kohno S, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, et al. Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, randomized study in Japan. *J Infect Chemother* 2013 Dec;19(6):1035-1041.
- (27) Flamaing J, Knockaert D, Meijers B, Verhaegen J, Peetermans WE. Sequential therapy with cefuroxime and cefuroxime-axetil for community-acquired lower respiratory tract infection in the oldest old. *Aging Clin Exp Res* 2008 Feb;20(1):81-86.

- (28) Garin N, Genne D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 2014 Dec;174(12):1894-1901.
- (29) Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015 Apr 2;372(14):1312-1323.
- (30) Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008 Dec 2;179(12):1269-1277.
- (31) Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gaftor-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9:CD004418.
- (32) Llor C, Sierra N, Hernandez S, Moragas A, Hernandez M, Bayona C, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009 Feb;63(2):396-399.
- (33) Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014 Jan 9;14:13-2334-14-13.
- (34) Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 May 18;340:c2096.
- (35) Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000 Oct;3(5):303-311.
- (36) World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Available at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/#>.
- (37) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om ordination af antibiotika 2012. Available at: <https://sundhedsstyrelsen.dk/~media/34F841A604D94FD596168CAC4F2D8A3D.ashx>.
- (38) Det Nationale Antibiotikaråd 2016. Available at: <http://www.sum.dk/Temaer/Det-nationale-antibiotikaraad.aspx>.
- (39) Danish Programme for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals, food and humans (DANMAP) 2016. Available at: <http://www.danmap.org/Downloads/Reports.aspx>.
- (40) Oz T, Guvenek A, Yildiz S, Karaboga E, Tamer YT, Mumcuyan N, et al. Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution. *Mol Biol Evol* 2014 Sep;31(9):2387-2401.
- (41) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-1596.

- (42) Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 26;(12):CD009119. doi(12):CD009119.
- (43) Aabenhus R, Jensen JU, Jorgensen KJ, Hrobjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Nov 6;11:CD010130.
- (44) Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract* 2013 Nov;63(616):e787-94.
- (45) Takemura Y, Ebisawa K, Kakoi H, Saitoh H, Kure H, Ishida H, et al. Antibiotic selection patterns in acutely febrile new outpatients with or without immediate testing for C reactive protein and leucocyte count. *J Clin Pathol* 2005 Jul;58(7):729-733.
- (46) Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010 Jan 15;50(2):202-209.
- (47) Werno AM, Anderson TP, Murdoch DR. Association between pneumococcal load and disease severity in adults with pneumonia. *J Med Microbiol* 2012 Aug;61(Pt 8):1129-1135.
- (48) Elberse K, van Mens S, Cremers AJ, Meijvis SC, Vlamincx B, de Jonge MI, et al. Detection and serotyping of pneumococci in community acquired pneumonia patients without culture using blood and urine samples. *BMC Infect Dis* 2015 Feb 13;15:56-015-0788-0.
- (49) Stralin K, Tornqvist E, Kaltoft MS, Olcen P, Holmberg H. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. *J Clin Microbiol* 2006 Feb;44(2):643-645.
- (50) Hohenthal U, Vainionpaa R, Meurman O, Vahtera A, Katiskalahti T, Nikoskelainen J, et al. Aetiological diagnosis of community acquired pneumonia: utility of rapid microbiological methods with respect to disease severity. *Scand J Infect Dis* 2008;40(2):131-138.
- (51) Huijskens EG, Rossen JW, Kluytmans JA, van der Zanden AG, Koopmans M. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses* 2014 Mar;8(2):243-249.
- (52) Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Mar;60(3):255-261.
- (53) Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011 Dec;32(4):605-644.
- (54) Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013 Oct 5;382(9899):1175-1182.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Thomas Benfield, Formand og Professor, overlæge, dr.med., LVS og Dansk Selskab for Infektionsmedicin Jenny Dahl Knudsen, Næstformand, overlæge, dr.med. Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi Henrik Nielsen, Ledende overlæge, professor, dr.med. Region Nordjylland Søren Jensen-Fangel, Overlæge, dr.med. Region Midtjylland Janne Jensen, Overlæge Region Syddanmark Christian Niels Meyer, Overlæge Region Sjælland Magnus Arpi, Overlæge Region Hovedstaden Niels Erik Møller, praktiserende læge, ph.d. Dansk Selskab for Almen Medicin Jens Georg Hansen, Speciallæge, dr.med., ekstern lektor, Dansk Selskab for Almen Medicin Rune Munck Aabenhus, Praktiserende læge Dansk Selskab for Almen Medicin Isik Somuncu Johansen, Professor, overlæge, dr.med. Dansk Selskab for Infektionsmedicin Niels Frimodt-Møller, Klinikchef, Professor, Overlæge, dr.med., Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi Ute Wolff Sönksen, afdelingslæge Statens Serum Institut Jonas Bredtoft Boel, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Lars Bjerrum, Professor, prak. læge og klin farmakolog, ph.d. Inviteret af formanden Svend Ellermann-Eriksen, Ledende overlæge, professor, dr.med., ph.d. Inviteret af formanden
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0		
1.1	December 2016	Side 2, afsnit 2 og side 22, afsnit 11: Præcisering af dosisangivelser ved behandling af pneumoni og pneumoni med penicillinallergi i almen praksis. Side 24, sidste linje: Ændring af slåfejl til 4 i.v. i overensstemmelse med efterfølgende skema s 25.

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Søgestreng

Bilag 2: Litteratur-flow

Bilag 3: Tabeller over litteraturgennemgange for identificeret evidens baseret på effektmål

Bilag 4: Brev fra Lungeforeningen

Bilag 1 - Søgestreng

DA - Diagnostik, Almen praksis

DA1: (lower respiratory tract infections OR LRTI* OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms]) AND ("c reactive protein"[MeSH Terms] OR "c reactive protein" OR crp*) AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

DA2: (lower respiratory tract infections OR LRTI* OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms]) AND (biomarkers* OR "biomarkers/diagnostic" OR "biomarkers/diagnostics" OR biomarkers/diagnosis) AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

DA3: (lower respiratory tract infections OR LRTI* OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms]) AND ("radiography, thoracic"[MeSH Terms] OR "radiography, thoracic") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

DA3 NY (Suppl. Marts 2016): ("lower respiratory tract infections" OR "lrti" OR "Respiratory Tract Infections/diagnosis"[Mesh] OR "Respiratory Tract Infections/drug therapy"[Mesh] OR "cap" OR "community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" AND ("radiography, thoracic"[MeSH Terms] OR "radiography, thoracic" OR "x ray" OR "radiological" OR "radiological, diagnostic" OR "radiography, chest") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

DA4: (lower respiratory tract infections OR LRTI* OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms]) AND "white blood cell count") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians"))

DH -Diagnose, Hospital

DH1: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("radiography, thoracic"[MeSH Terms]) OR radiography, thoracic/diagnosis OR "radiography, thoracic") AND "sputum/microbiology"[MeSH Terms] OR "sputum microbiology")

DH2: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND (radiography, thoracic/diagnosis OR "radiography, thoracic"[MeSH Terms] OR "radiography, thoracic" AND ("biomarkers/blood"[MeSH Terms] OR "biomarkers/blood"))

DH2 NY (Suppl. Marts 2016): ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR "cap" AND ("bacteremia"[MeSH Terms] OR "bacteremia") OR blood culturing) AND ("hospital") OR "hospitalization" OR "inpatients")

DH3: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("radiography, thoracic"[MeSH Terms] OR radiography, thoracic/diagnosis OR "radiography, thoracic") AND (legionella urinary antigen) OR "lut")

DH3 NY (Suppl. Marts 2016): ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR "cap") AND ("pneumococcal urinary antigen" OR "put" OR "urinary antigen test" OR "legionella urinary antigen" OR "legionella urinary antigen testing" OR "lut" OR legionella, diagnosis) AND ("hospital" OR "hospitalization" OR "inpatients")

DH4: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("radiography, thoracic"[MeSH Terms]) OR radiography, thoracic/diagnosis OR "radiography, thoracic") AND ("pneumococcal urinary antigen" OR "put")

DH5: ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR cap) AND ("c reactive protein"[MeSH Terms] OR "c reactive protein" OR pcr*) AND "sputum") AND ("hospital" OR "hospitalization")

DH5 NY (Suppl. Marts 2016): ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR cap) AND "Polymerase Chain Reaction"[Mesh]) AND ("sputum" OR "respiratory sample") AND ("hospital" OR "hospitalization" OR "inpatients")

AA - Antibiotika, Almen Praksis

AA1: ("lower respiratory tract infections" OR "Irti" OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/therapy"[MeSH Terms] OR "community acquired pneumonia" OR "cap" OR acute bronchitis OR acute cough) AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA1 COPD - suppl. Marts 2016: ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "copd" OR "aecopd" OR "chronic obstructive lung disease") AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA2: ("lower respiratory tract infections" OR "Irti" OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/therapy"[MeSH Terms] OR "community acquired pneumonia" OR "cap" OR acute bronchitis OR acute cough) AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "phenoxymethylpenicillin treatment") OR ("benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment") OR ("beta lactams" OR "beta lactams/administration and dosage" OR "beta lactams/therapeutic use") OR "penicillin" OR "penicillins") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA2 COPD - suppl. Marts 2016: ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "copd" OR "aecopd" OR "chronic obstructive lung disease") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "phenoxymethylpenicillin treatment" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams/administration and dosage" OR "beta lactams/therapeutic use" OR penicillin OR penicillins) AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA3: ("lower respiratory tract infections" OR "Irti" OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/therapy"[MeSH Terms] OR "community acquired pneumonia" OR "cap" OR acute bronchitis OR acute cough) AND ("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides/adverse effects"[MeSH Terms] OR "macrolides/immunology"[MeSH Terms] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms] AND ("anti bacterial agents/adverse effects"[MeSH Terms] OR "anti bacterial agents/immunology"[MeSH Terms] OR "penicillin resistance" OR "penicillin resistance/drug effects") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA3 COPD – suppl. Marts 2016: ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "copd" OR "aecopd" OR "chronic obstructive lung disease") AND ("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides/adverse effects"[MeSH Terms] OR "macrolides/immunology"[MeSH Terms] OR "anti bacterial agents"[MeSH Terms]) AND ("anti bacterial agents/adverse effects"[MeSH Terms] OR "anti bacterial agents/immunology"[MeSH Terms] OR "penicillin resistance" OR "penicillin resistance/drug effects") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA4: ("lower respiratory tract infections" OR "Irti" OR "respiratory tract infections/diagnosis"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/drug therapy"[MeSH Terms] OR "respiratory tract infections/therapy"[MeSH Terms] OR "community acquired pneumonia" OR "cap" OR acute bronchitis OR acute cough) AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AA4 COPD – suppl. Marts 2016: ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "copd" OR "aecopd" OR "chronic obstructive lung disease") AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("general practice" OR "family practice" OR "primary health care" OR "outpatients" OR "community health services" OR "practice patterns, physicians"[MeSH Terms] OR "practice patterns, physicians")

AH - Antibiotika, Hospital

AH1: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams" OR "beta lactams/therapeutic use" OR "penicillins" OR penicillin) AND ("Pneumococcal Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Pneumococcal Infections/therapy"[Mesh])

AH1 NY: ("community acquired pneumonia" OR "cap" OR "Pneumonia"[Mesh] OR "lobar pneumonia" OR "bacterial pneumonia") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams" OR "beta lactams/therapeutic use" OR "penicillins" OR penicillin) AND ("Pneumococcal Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Pneumococcal Infections/therapy"[Mesh])

AH2: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("penicillin allergy" AND ("macrolides" OR "macrolides/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "macrolides/therapy"[MeSH Terms]))

AH3: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams" OR "beta lactams/therapeutic use" OR "penicillins" OR penicillin) AND (intravenous)

AH4: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams" OR "beta lactams/therapeutic use" OR "penicillins" OR penicillin) AND (intravenous)

AH5: ("community acquired pneumonia" OR "cap") AND ("phenoxymethylpenicillin" OR "phenoxymethylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin" OR "benzylpenicillin therapy" OR "benzylpenicillin treatment" OR "beta lactams" OR "beta lactams/therapeutic use") OR "penicillins" OR penicillin) AND Peroral

AH 6: ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR CAP) AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("hospital" OR "hospitalization")

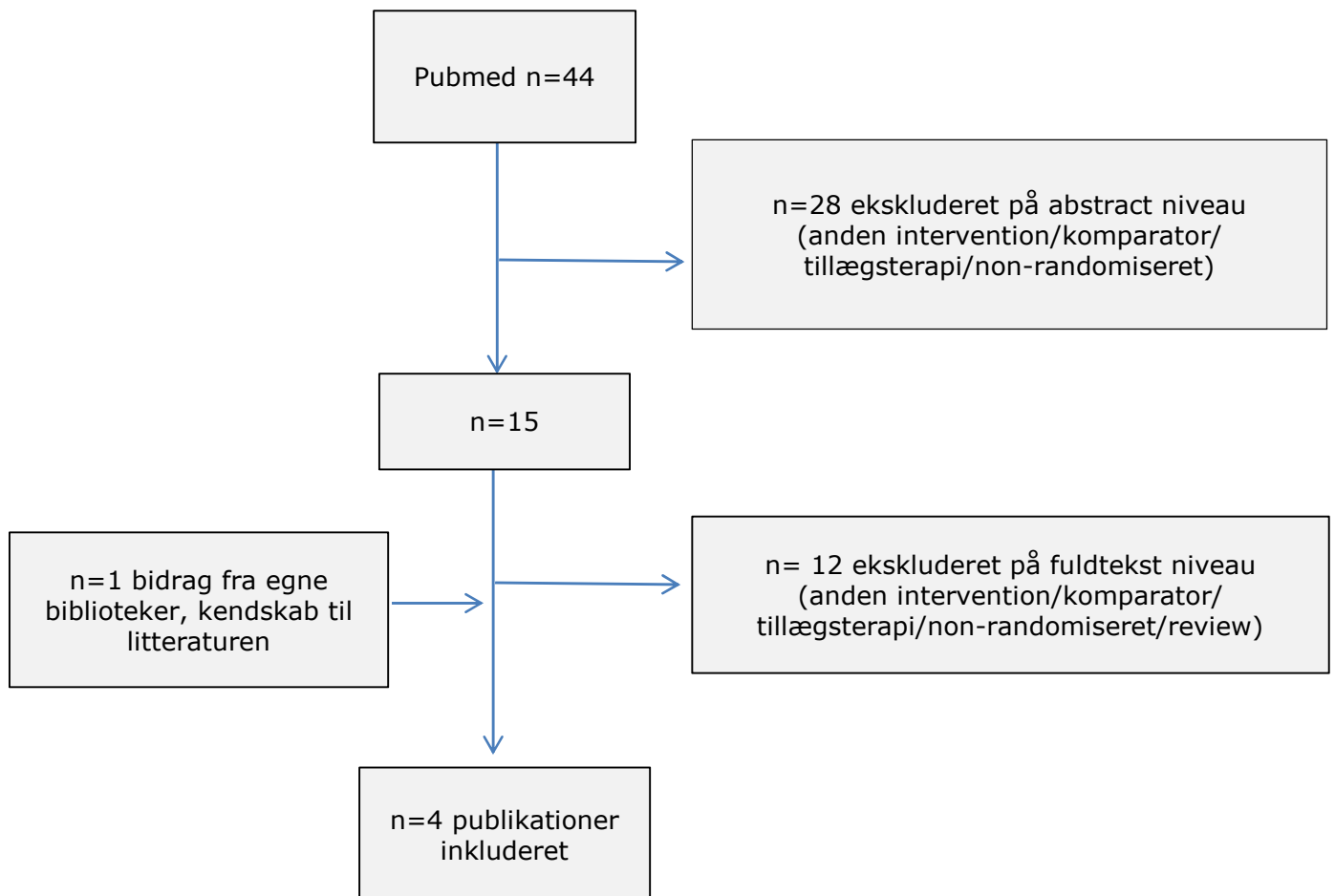
AH7: ("community acquired pneumonia" OR "community acquired pneumonia cap" OR CAP) AND ("anti bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic therapy" OR "antibiotic treatment") AND ("hospital" OR "hospitalization") AND ("time factors"[MeSH Terms] OR "time factors/adverse effects"[MeSH Terms])

Filter systematic review: ("cochrane"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "meta- analysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "network metaanalysis" OR comparative effectiveness[Title/Abstract] OR "indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR "randomized controlled trial") Filters: Publication date from 1986/01/01 to 2015/12/31

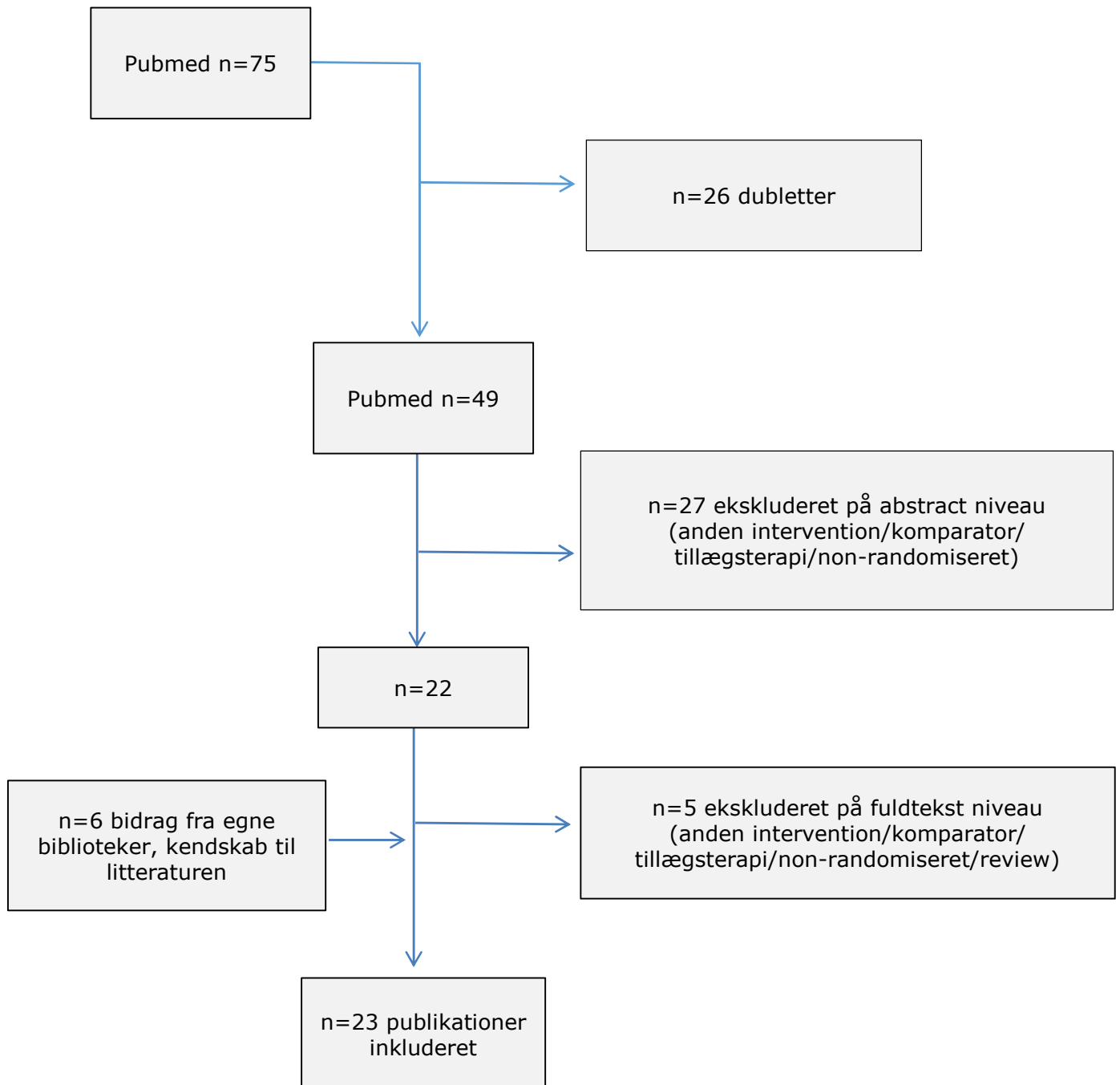
Filter RCT: ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR random*[tiab] OR placebo[tiab] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh]) Filters: Publication date from 1986/01/01 to 2015/12/31

Bilag 2 - Litteratur-flow

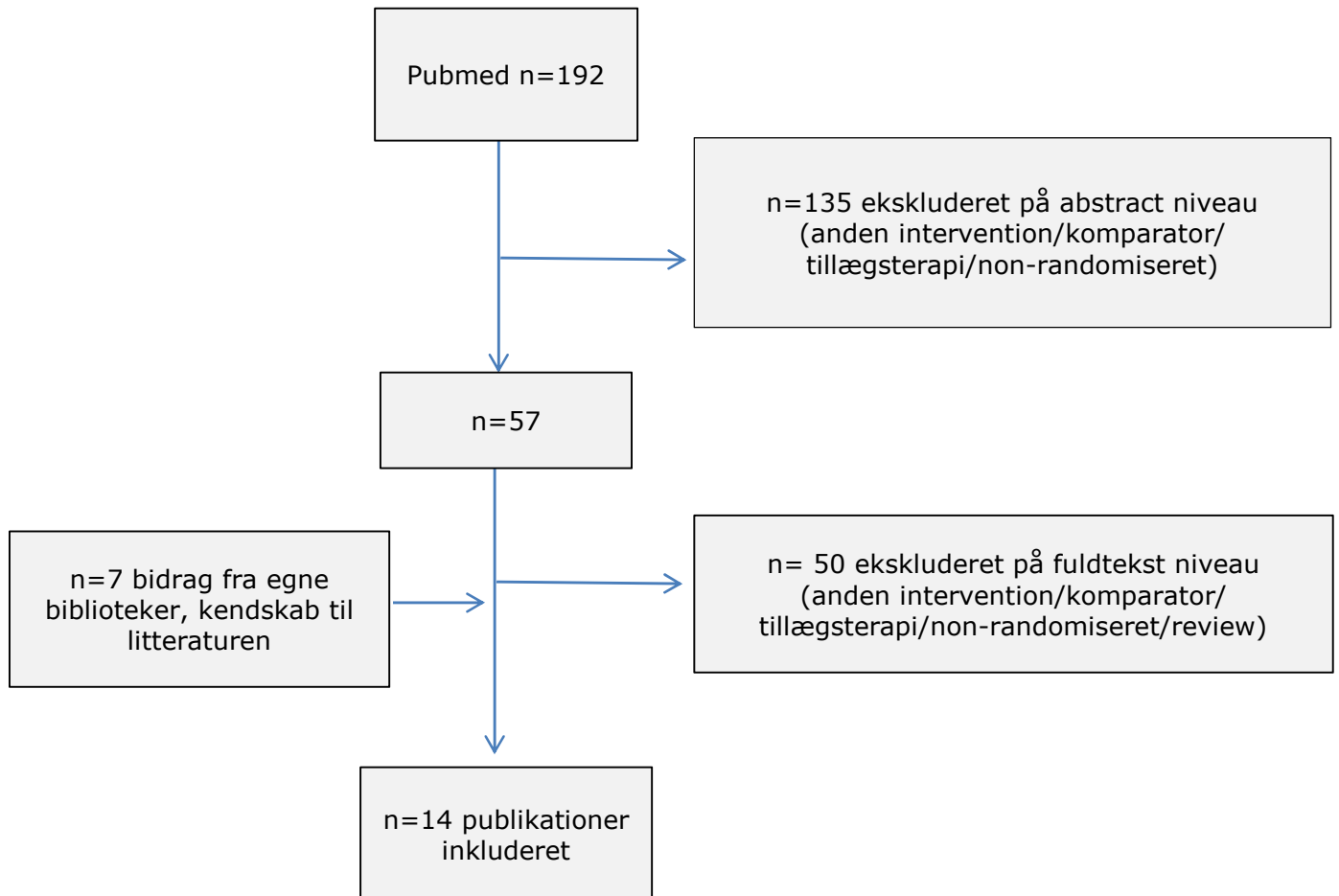
DA – Diagnostik, Almen praksis



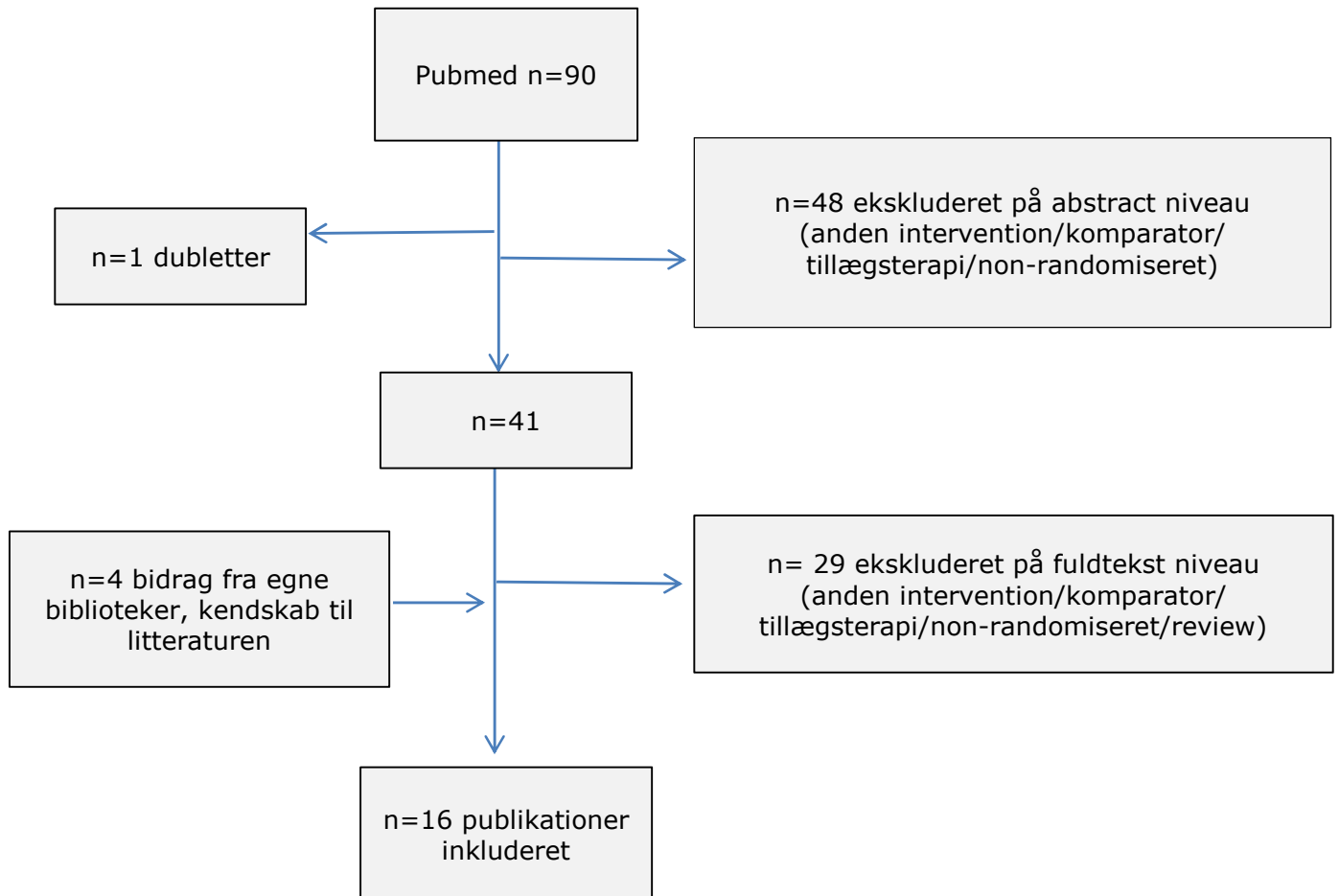
DH – Diagnose, Hospital



AA – Antibiotika, Almen Praksis



AH – Antibiotika, Hospital



Bilag 3 - Resultater på effektmål

Diagnostik i almen praksis ved nedre luftvejsinfektioner

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død ^a	Effektmål 2 Hospitals- indlæggelse ^a	Effektmål 3 Antibiotika- forbrug ^b	Effektmål 4 Klinisk remission ^c	Effektmål 5 Antal genbesøg
Point-of-care diagnostik CRP vs standard care*							
Aabenhus et al Cochrane 2014 (43)	CRP	1685	0	22	631	324	267
	Standard care	1599	0	8	785	336	226
	Relativ risiko (95 % CI)	3284	-	2,45 ^d (0,65-9,19)	0,78 ^e (0,66-0,92)	1,03 (0,93-1,14)	1,08 (0,93-1,27)
Huang et al BrJGP 2013 (44)	CRP	2848	IU	IU	1243	IU	IU
	Standard care	7157	IU	IU	4471	IU	IU
	Relativ risiko (95 % CI)	10005	-	-	0,75 ^f (0,67-0,83)	-	

CRP: C-reaktivt protein; **CI:** Confidence interval; **IU:** Ikke undersøgt

*Inkluderede studier anvendte forskellige cut-off værdi for antibiotika ordination. Hyppigst var rekommandationen ikke at give antibiotika ved CRP < 20mg/l.

^a indenfor 28 dage.

^b ved konsultation. Værdier for 1 måned er ikke signifikant forskellige (RR 0,80 95% CI 0,64-9,96)

^c patientvurderet mål efter 7 dage, resultatet for 28 dage var tilsvarende. N = 1264

^d hospitalsindlæggelse forekom kun et studie (Little et al 2013). Hverken ved korrektion for confoundere eller clustering var dette fund signifikant. Det er desuden uklart, hvad årsagen til hospitalsindlæggelse var i halvdelen af tilfældene, ligesom CRP værdien og hvorvidt patienter var i antibiotikabehandling er ukendt.

^e Resultatet bør tolkes med varsomhed pga. heterogenitet i analysen og forskel mellem studiedesign.

^f Resultatet bør tolkes med varsomhed, idet der er inkluderet RCT og observationelle studier.

Resultater på effektmål ved antibiotika i almen praksis

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel	Antal Patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Hospitals- indlæggelse	Effektmål 3 Sygdoms- varighed	Effektmål 3 Genbesøg /forværring	Effektmål 4 Bivirkninger
Smith-SM et al; Cochrane Review, 2014 (10)	antibiotikum						
	Placebo						
	Hazard ratio / RR / Δ (95 % CI)	5099	-	-	$\Delta = -0,46$ (-0,87; -0,04)		RR= 1,20 (1,05;1,36) NNH=5 (-24)
Llor-C et al; BMJ, 2013 (9)	Amoxicillin + clavulansyre	137			11 (10-12)		12 %
	Ibuprofen	136			9 (8-10)		5 %
	Placebo	143			11 (8-14)		3 %
		416	-		n.s.		P < 0,01 NNH=12
Little-P et al; Lancet Infection, 2013 (54)	Amoxicillin	1038		1	6 (3-11)	15,9 %	28,7 %
	Placebo	1023		2	7 (4-14)	19,3 %	24 %
	Hazard ratio (95 % CI)	2061	-	-	1,06 (0,96-1,18)	P=0,04 NNT=30	P=0,025 NNH=21

n.s.=statistik non-signifikant. NNT=number needed to treat. NNH=number needed to harm. CI=confidence interval.

Supplerende trial oplysninger:

Little et al 2013: inkluderede KOL, astma etc., men ikke hvis mistænkte for pneumoni (=complicated LRTI) eller hvis defekt immunologi. Ingen forskel i symptom-sværhedsgrad efter 2-4 dage.

Llor et al 2013: non-complicated acute bronchitis, uden hjertesvigt, uden lunge-komorbiditet, dvs. ej KOL mm, uden røntgenologisk infiltrat (ved mistanken om pneumoni), ingen klinisk svær infektion (ej p >120, RF >25) eller immunsuppression.

Resultater på effektmål ved antibiotika hos indlagte patienter

AH1)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Azithromycin versus benzylpenicillin eller erythromycin						
Bohte et al Eur J Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995 (22)	Azitromycin p.o. 1 g/1.dag, 0,5 g/4 dage	35	IU	IU	6/35 (17 %)	7/35 (20 %)
	Benzylpenicillin 1 MIE x 3 iv til normaliseret temp. I 5 dage	29	IU	IU	10/29 (34 %)	0/29
					P=0,20 (x ² test)	P=0,01

IU: ikke undersøgt; **NS,** non-signifikant; **ptt,** patienter; **IA:** ikke angivet

AH 3)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse ^a	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Penicillin parenteral og oral adm.						
Fredlund Scand. J. Infect. Dis. 1987 (23)	Phenoxymethylpenicillin 2 g x 3 peroralt, ved normalisering af temperatur 1 g x 3	33	2/33 (6 %)	5,4 dage (24 ptt.)	9/33 (73 %)	IU
	Benzylpenicillin 3 g x 3 iv, ved normalisering af tp. Phenoxymethylpenicillin 1 g x 3 peroralt	36	4/36 (11 %)	7,3 dage (26 ptt)	9/36 (72 %)	IU
			P=0,68	P= 0,87		
Levofloxacin versus ceftriaxone i.v. og amoxicillin/clavulansyre						
Kalbermatter Med.clin (Barc) 2000 (24)	AMX/CL, 1.02 g i.v. every 8 h	28	IA	IU	2/28 (7 %)	IA
	CTX, 1 g i.v. every 12 h	28	IA	IU	2/28 (7 %)	IA
	LVF, 500 mg v.o. every 24 h.	28	IA	IU	1/28 (3,6 %)	IA

^a Kun patienter uden behandlingsskift

IU: ikke undersøgt; **NS**, non-signifikant; **ptt**, patienter; **IA:** ikke angivet

AH 4)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse ^a	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Tidligt skift fra i.v. til p.o. antibiotika						
Oosterheer BMJ 2006 (25)	3 dages intravenøs 7 dages peroral behandling*	132	5/132 (4 %)	9,6 dage (SD 5)	IU	IU
	7 dages intravenøs behandling*	133	8/133 (6 %)	11,5 dage (SD 4,9)	IU	IU
	Mean difference		2 % (-3 %-8 %)	1,9 dage (0,6-3,2)		

IU: ikke undersøgt; **NS,** non-signifikant; **ptt,** patienter; **IA:** ikke angivet

*Den initiale intravenøse behandling, fordeling imellem intervention og kontrol i parentes, var amoxicillin+/-clavulansyre (60 %, 55 %), cefalosporin (2. eller 3. gen.) (19 %, 20 %), amoxicillin+/-clavulansyre+macrolide (10 %, 7 %), cefalosporin+macrolid (3 %, 5 %), fluoroquinolon (1 pt. i kontrolarm) eller andet (9 %, 11 %). 108 af 132 (81 %) i interventionsgruppen blev skiftet til peroral behandling efter 3 dages i.v. behandling. 102 (94 %) af disse fik amoxicillin med clavulansyre.

AH 4) (fortsat)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Kohno et al J. Infect. Chemother 2013 (26)	3 dage iv ampicillin/sulbactam efterfulgt af 4 dage garenoxacin po	54	IU	IU	IU	8/54 (14,8 %)
	7dages iv ampicillin/sulbactam	51	IU	IU	IU	7/51 (13,7 %)
Flamaing et al. Aging Clin Exp Res, 2008 (27)	3 dage iv efterfulgt af 7 dage peroral cefuroxim	71	5/71 (71 %)	18,9 dage (SD 14,1 dage)	6/71	IU
	10 dage iv cefuroxim	71	7/71 (9,9 %)	17 dage (SD 10,5 dage)	6/71	IU
			P=0,764	P=0,335		

*Før skift til peroral behandling

IU: ikke undersøgt; **NS**, non-signifikant; **ptt**, patienter; **IA:** ikke angivet; **SD** standard deviation

AH 5)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Eliakim-Raz et al Cohrane Library 2012 (31)	Empirisk behandling dækkende atypiske pneumonier		99/2930 (3,4 %)	IU	IU	564/2467 (22,9 %)
	Empirisk behandling uden dækning af atypiske pneumonier		71/2514 (2,8 %)	IU	IU	536/2451 (21,9 %)
			1,14 (0,84-1,55)			1,02 (0,93-1,13)
Garin JAMA Intern Med. 2014 (28)	Beta-lactam monoterapi	291	14/291 (4,8 %)	8 (6-13)	39/291 (13,4%)	4/291 (1,4 %)
	Beta-lactam + macrolide	289	10/289 (3,4 %)	8 (6-12)	46/289 (15,8%)	6/289 (2,1 %)
			P=0,42	P=0,65	P=0,39	

*30 dage

IU: ikke undersøgt; **NS**, non-signifikant; **ptt**, patienter; **IA:** ikke angivet

AH 5) (fortsat)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død*	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse (dage)	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Postma NEJM 2015 (29)	Beta-lactam (BL)	656	59/656 (9,0 %)	6 (4-8)	142/656 (21,6 %)**	IU
	Beta-lactam-macrolide (BLM)	739	82/739 (11,1 %)	6 (4-10)	112/739 (15,2 %)	IU
	Flouroquinolone (FQL)	888	78/888 (8,8 %)	6 (4-8)	111/888 (12,5 %)	IU
			NS			
Vardakas et al CMAJ 2008 (30)	Fluoroquinoloner		110/3714 (3,0 %)	1-2 dage kortere	IU	1059/4164 (25,4 %)
	Macrolide/beta- lactam/macrolide+beta- lactam		111/3303 (3,4 %)	IU	IU	1040/3797 (27,4 %)
	Odds ratio (95% CI)		0,85 (0,65-1,12)			0,86 (0,78-0,96)

*90 dage

** Heraf 53/656 (8,1%) pga. mistænkt atypisk pneumoni

IU: ikke undersøgt; **NS**, non-signifikant; **ptt**, patienter; **IA:** ikke angivet

AH 6)

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Effektmål 1 Død	Effektmål 2 Varighed af indlæggelse	Effektmål 3 Skift af antibiotika	Effektmål 4 Bivirkning (SAE eller DAE)
Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis						
Dimopoulos Drugs 2008 (19)	Lang behandling 7-10 dage	643	10/643 (1,6 %)	IU	IU	205/631
	Kort behandling 3-7 dage	654	6/654 (1,0 %)	IU	IU	207/630
	OR (95 % CI)		0,60 (0,23-1,58)			0,98 (0,75-1,29)

IU: ikke undersøgt; **NS,** non-signifikant; **ptt,** patienter; **IA:** ikke angivet

Bilag 4 - Brev fra Lungeforeningen

Lungeforeningen 

Til
Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehus-medicin (RADS)

Østerbro, 6. juli 2016

Input til national behandlingsvejledning vedr. antibiotika ved lunge- og blærebetændelse

Lungeforeningen takker for muligheden for at afgive skriftlige kommentarer til den nationale behandlingsvejledning vedr. antibiotika ved lunge- og blærebetændelse. Det glæder os, at der udarbejdes en landsdækkende behandlingsvejledning omkring et meget vigtigt sygdomsområde i Danmark.

Vores umiddelbare pointer som kan medtages i arbejdet med den nationale behandlingsvejledning er primært via vores kontakt med adskillige mennesker i vores rådgivning og vores kontakt med sundhedsfaglige, tæt på lungepatienter.

- Lungeforeningen oplever, at patienterne mangler en løbende dialog mht. deres lungeproblemer og at der i den forbindelse bliver taget konkrete tiltag for at tilbyde dem en grundigere undersøgelse og behandling. Vores erfaringer er desværre, at mange lungepatienter har haft gentagne lungebetændelser, 5-6 årlige infektioner uden at der er blevet lavet en grundigere diagnostik og evt. henvisning til speciallæge. Det gælder både KOL patienter, men også patienter med mere sjældne lungelidelser.
- Lungeforeningen oplever at pga. den generelt svage tilgang til tidlig opsporing af KOL i Danmark og problemstillingen om fortsat rygning ved KOL patienter, at udskrivningsmønsteret vedr. antibiotika er en legitim og ofte også nødvendig ordination. Men Lungeforeningen savner fokus på diagnostik og behandling af sygdommen KOL. Lungeforeningen oplever, at patienterne meget ofte lever med symptomer som hoste og åndenød i mange år, uden at søge læge. Patienterne oplever det ofte først som en legitim aktivitet, at kontakte egen læge, når det er en mulig infektion, der er problemstillingen. Når en patient henvender sig med mistanke om en lungeinfektion, er der derfor en unik mulighed for den praktiserende læge i forhold til at spørge ind til, om patienten oplever lugesymptomer i hverdagen og dermed opspore en evt. kronisk lungesygdom.
- Vi oplever at patienterne i mange tilfælde ikke er informeret om, hvad en diagnostisk udredning indeholder (CRP, dyrkning, røntgen) forud for udskrivning af antibiotika ved egen læge. Patienterne oplever derfor, at den diagnostiske udredning er tilfældig. Lungeforeningen oplever, at det er vigtigt, at KOL-patienten og andre lungepatienter får forståelse for, hvorfor og hvor antibiotika indgår i den samlede medicinering.

Strandboulevarden 49, B-8 : DK-2100 København Ø : T +45 38 74 55 44 : info@lunge.dk : www.lunge.dk : www.facebook.com/lungeforeningen



Andre erfaringer med mennesker som har levet med kronisk lungesygdom i længere tid

- Lungeforeningen har gode erfaringer med, at når KOL patienterne er velinformeret, så ser vi en høj grad af mestring og dermed en god mulighed for selvmedicinering med antibiotika, hvilket ofte skaber en tryghed for patienten og forhindrer indlæggelser. Dette er i øvrigt også aktuelt i flere af de telemedicinske projekter, som er i gang over de seneste år flere steder i landet. Lungeforeningen oplever, at oplæringen er meget forskellig. Et godt eksempel på, hvor patienten er blevet introduceret til mulig selvmedicinering er et projekt "Snotkort" v/phd fra AU Margrethe Schmith hvor der blev udviklet et "snotkort" således patienten lærte at forholde sig f.eks. farven på ekspektoratet <https://www.lunge.dk/nyheder/haeder-til-dansk-forskning>

Af ovennævnte grunde har Lungeforeningen store forventninger til, at regeringens kommende lungesatsning hvor fokus også er på tidlig opsporing af KOL og vi forventer at denne vil kunne få en effekt på antallet af infektioner hos kronisk lungesygge fremadrettet.

Venlig hilsen



Anne Brandt
Direktør

Ellen Møldrup
Projektleder